

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR RADIOLOGIE  
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

DIE ANGULATION DER HALSWIRBELSÄULE ALS BEEINFLUSSENDER FAKTOR FÜR DEN  
VENÖSEN ABSTROM AUS DEM SCHÄDEL – EINE MRT-STUDIE

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Max Philipp Schick

aus München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Andrea Szelényi
	Prof. Dr.-Ing. Stefan Glasauer
Mitbetreuung durch:	Dr. med. Andreas Pomschar
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	03.05.2018

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Schick, Max Philipp

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema "Die Angulation der Halswirbelsäule als beeinflussender Faktor für den venösen Abstrom aus dem Schädel – eine MRT-Studie" selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Passau, den 06.07.2017

Max Schick

FÜR MEINE LIEBEN

# INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	1
1.1	Zerebrale Hämodynamik.....	1
1.1.1	Geschichtlicher Überblick und klinische Relevanz .....	1
1.1.2	Arterieller Zufluss .....	4
1.1.3	Venöser Abstrom.....	6
1.1.3.1	Anatomie des intrakraniellen venösen Systems .....	6
1.1.3.2	Anatomie des extrakraniellen venösen Systems.....	8
1.1.3.3	Physiologie des venösen Systems .....	9
1.1.4	Möglichkeiten der Erfassung zerebraler hämodynamischer Parameter .....	12
1.2	Magnetresonanztomographie in dieser Arbeit.....	13
1.2.1	Grundlagen der Magnetresonanztomographie .....	13
1.2.2	Gradienten-Echo-Sequenzen.....	19
1.2.3	Phasenkontrastbildgebung.....	22
1.2.4	Time-of-Flight-Angiographie .....	27
1.3	Zervikale Biomechanik.....	30
1.4	Ziele der Arbeit und Fragestellung .....	33
2	Material und Methoden.....	34
2.1	Studiendesign und Probanden .....	34
2.1.1	Kollektiv, Rekrutierung, Aufklärung und Einverständnis, Ethikvotum .....	34
2.1.2	Randomisierung.....	35
2.2	Material / Geräte.....	36
2.3	Datenakquisition / Untersuchungsprotokoll und Untersuchungsparameter .....	37
2.4	Datenanalyse .....	39
2.4.1	ROI-Festlegung: Pulsatility-based Segmentation of Lumens .....	39
2.4.2	Bestimmung der Hämodynamischen Parameter .....	41
2.4.3	Zervikale Angulation.....	44
2.4.3.1	Sagittale Cobb-Winkel .....	44

2.4.3.2	Posteriore Tangente .....	45
2.4.3.3	Winkel im Occipito-atlanto-axialen Segment.....	46
2.4.4	Analyse der MRV-Bilder.....	47
2.5	Statistische Auswertung.....	47
3	Ergebnisse .....	48
3.1	Deskriptive Statistik.....	48
3.1.1	Winkelmessungen .....	48
3.1.2	Gefäßflüsse absolut und normalisiert auf TCBF .....	50
3.2	Analyse gemischter Modelle .....	57
3.2.1	Inklination vs. Normalposition .....	57
3.2.2	Reklination vs. Normalposition .....	58
3.2.3	Inklination vs. Reklination .....	58
3.3	Regressionsanalyse: Zusammenhang zwischen Gefäßfluss und HWS-Winkel.....	59
3.3.1	Daten von Inklination und Normalposition .....	59
3.3.2	Daten von Reklination und Normalposition.....	61
3.4	Regressionsanalyse der Gefäße untereinander .....	66
3.5	MRV .....	67
4	Diskussion.....	68
4.1	Diskussion der Angulationsmessungen .....	68
4.1.1	Warum vier Winkelmessungen? .....	68
4.1.2	Cobb- vs. Harrison-Methode: Eignung für Schnittbildverfahren aus Sicht des Autors .	69
4.1.3	Analyse der grossen Schwankungsbreite der HWS-Winkel in Normalposition - Vergleich der Daten von Studienteilnehmern und klinischen Patienten.....	69
4.1.4	Einordnung der HWS-Winkel der Studienteilnehmer .....	70
4.2	Diskussion der gemessenen hämodynamischen Parameter.....	71
4.2.1	Einordnung der gemessenen Werte.....	71
4.2.2	Untersuchung der Abhängigkeit von der Messposition.....	74
4.2.3	Untersuchung der Abhängigkeit vom Angulationswinkel .....	78

4.2.4	Beziehungen der Arterien untereinander .....	80
4.3	Einordnung der gefundenen venösen Flussverschiebungen anhand des Starling-Resistor-Modells und Einfluss nicht gemessener Einflussfaktoren .....	81
4.4	Diskussion der MRV-Auswertung .....	84
4.5	Validität / Reliabilität /Reproduzierbarkeit der Methode .....	85
4.5.1	Pulsatility-based Segmentation of Lumens .....	85
4.5.2	Winkelmessungen .....	86
4.6	Limitationen der Studie .....	88
5	Zusammenfassung.....	90
6	Abkürzungsverzeichnis .....	92
7	Abbildungsverzeichnis.....	94
8	Tabellenverzeichnis .....	97
9	Literaturverzeichnis.....	98
10	Danksagung .....	107

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 ZEREBRALE HÄMODYNAMIK

### 1.1.1 GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK UND KLINISCHE RELEVANZ

Seit alter Zeit schon ist das Gehirn und dessen Blutversorgung Gegenstand menschlichen Interesses und wissenschaftlicher Untersuchungen. Die früheste bekannte schriftliche Quelle hierzu ist ein aus Ägypten stammendes Papyrus, das von einem thebanischen Schreiber im 17. Jahrhundert v. Chr. auf der Grundlage noch älteren Quellenmaterials kopiert und mit ihm begraben wurde.[18] Grabräuber entwendeten und verkauften es 1862 an Edwin Smith, dessen Tochter es 1905 an die New York Historical Society gab. Dort wurde es weitere 25 Jahre später von Professor James Breasted übersetzt.[18] In dem Papyrus ist die Rede von der Untersuchung einer offenen Schädelwunde "and something therein throbbing and fluttering under thy fingers, like the weak place of an infant's crown before it becomes whole"[18], also den Pulsationen des Hirngewebes eines lebendigen Menschen. Weitere Beschreibungen und Theorien zu Gehirn, Blut und Gefäßsystem wurden von griechischen Vorsokratikern und Naturphilosophen wie Pythagoras (6. Jhdt. v. Chr., Gehirn als Organ für logisches Denken), Alkmaion von Kroton (5. Jhdt. v. Chr., Bedeutung von Blut für die geistige Funktion) oder Diogenes von Apollonia (5. Jhdt. v. Chr., Verteilung von Luft durch das Herz über das Gefäßsystem) beigetragen. Schließlich mündete die Entwicklung über Hippokrates von Kos (5./4. Jhdt. v. Chr.), der als erster eine Skizzierung der Halsvenen verfasste, und Herophilus von Chalkedon (3. Jhdt. v. Chr.), der u.a. Meningen und Sinus beschrieb, im medizinischen System des Galen von Pergamon (2. Jhdt. n. Chr.). Er wies das Vorhandensein von Blut in den Arterien nach und postulierte auf der Basis von Sektionen und Vivisektionen an Tieren fälschlicherweise die Theorie des Rete mirabile. Dieses Rete mirabile stellte einen von der A. carotis gespeisten Plexus dar, der den Spiritus vitalis produzieren und ihn nach Umwandlung in den Spiritus animalis an das Ventrikelsystem weiterleiten sollte, von wo wiederum über Nervenbahnen eine Verteilung an die Körperorgane stattfinden sollte.[18, 68, 128]

Nach Galen stagnierte die Entwicklung in diesem Bereich annähernd für die nächsten 1000 Jahre. Seine Lobpreisungen einer göttlichen Vorsehung fanden Anklang bei christlichen und islamischen Theologen und dadurch begünstigt wurde seine Lehre zum medizinischen Dogma.[18] Das dunkle Zeitalter der Medizin war die Folge.[18] Erst am Beginn des Renaissance-Zeitalters begann eine langsame Lösung von dem althergebrachten System Galens. Mit der Gründung der medizinischen Schule in Bologna 1156 begann ein Forschungsprozess, der wichtige Neuerungen mit sich brachte, darunter die Beschreibung des Plexus choroideus und Zeichnungen zur Anatomie der zervikalen Blutgefäße, des Hirnkreislaufs, der Schädelbasis und des Gehirns als solches, was schließlich zu einer Ablehnung der Existenz eines Rete mirabile führte.[18, 68, 128] Mit William Harveys (1578 - 1657) Publikation "De motu cordis et sanguinis" von 1628 und der darin formulierten Entdeckung des Blutkreislaufs begann das Zeitalter der Physiologie. [18, 128, 167] Aufbauend auf diesem Werk illustrierte Thomas Willis (1621 - 1675) als erster die funktionelle Bedeutung des nach ihm benannten Circulus arteriosus Willisii.[18] Es folgten Arbeiten über den physiologischen Kreislauf zwischen Aa. carotides / Aa. vertebrales einerseits und den Vv. jugulares andererseits (Johann Wepfer, 1620 - 1695)[68], pulsationsbedingte Kaliberschwankungen von Gefäßen der Pia mater (Albrecht von Haller, 1708 - 1777)[53, 128, 151] und die Inkompressibilität des Gehirns (Alexander Monroe, 1733 - 1817) als Grundlage der Monroe-Kellie-Doktrin[18, 53, 128]. Diese



Neuerungen und die Beobachtungen und technischen Entwicklungen anderer Fachgebiete wie die Entdeckung des Doppler-Prinzips durch Christian Doppler (1803 - 1853), die Methode des Fickschen Prinzips (Adolf Fick, 1829 - 1901) oder direkte und indirekte Manometrie zogen eine rasante Entwicklung in Bezug auf die Möglichkeiten und Ergebnisse der Forschung im 19. und 20. Jahrhundert nach sich. Im Jahr 1890 wurde neben Arbeiten zu Gefäßdiametern erstmals das Konzept der Autoregulation der Hirndurchblutung durch Charles Roy (1837 - 1897) und Charles Sherrington (1856 - 1952) postuliert. Mit zunehmend verbesserter Messtechnik (Chromatographie, Elektronenmikroskopie, Elektrophorese, Radioisotopen, Zellkulturen etc.) konnten vermehrt quantitative Daten erhoben werden: der zerebralen Blutfluss wurde quantifiziert, metabolische Parameter die Atemgaspartialdrücke, Glukose und respiratorischer Quotient konnten bestimmt werden. [18, 68, 84, 128, 151, 167] Louis Sokoloff führte 1961 bzw. 1977 erstmals Studien zum Nachweis einer Verbindung des regionalen Blutflusses mit neuronaler Aktivität durch. Er maß den zerebralen Metabolismus mittels 2-Desoxy-D-Glucose und legte so in Verbindung mit verbesserter Computertechnik und Datenverarbeitung die Grundlage für die Positronenemissionstomographie (PET). [18, 68, 84, 128, 167] Weitere bildgebende Möglichkeiten wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), transkranielle (Doppler-) Sonographie bilden heute ein großes Spektrum an Werkzeugen für Diagnostik und Forschung. Allerdings kann trotz dieses enormen Erkenntnisgewinns im Laufe des 20. Jahrhunderts nach wie vor ein Satz von H. Oppenheim als zutreffend betrachtet werden, mit dem dieser in seinem 1913 erschienenen Lehrbuch der Nervenkrankheiten das Kapitel über zerebrovaskuläre Erkrankungen einleitet: "Unsere Kenntnisse von den Zirkulationsstörungen im Gehirn und den durch diese bedingten Erscheinungen sind durchaus Unvollkommene".[68, 116]

Wissen über die zerebrale Hämodynamik inklusive ihrer Regulationsmechanismen und Pathologien ist klinisch eminent wichtig. Veränderungen von Parametern und Bestandteilen dieser Gefüge können sehr heterogen und sowohl Ursache als auch Folge einer Erkrankung sein. Dabei gibt es ein fast unüberschaubares Spektrum an Krankheitsbildern, bei denen Veränderungen des zerebralen Blutflusses Bestandteile der Pathomechanismen darstellen. Einige häufige Beispiele sind an dieser Stelle aufgeführt:

Der **Schlaganfall** ist eine akut auftretende neurologische Funktionsstörung infolge zerebrovasulärer Zirkulationsstörung. Ursachen können beispielsweise sein: Makroangiopathien, thrombembolische Ereignisse, Mikroangiopathien der intrazerebralen Gefäße (SAE; subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie), nichtarteriosklerotische Gefäßveränderungen wie Dissektionen, Koagulopathien oder vasomotorische Reaktionen auf bestimmte Reize.[68, 90, 129, 130, 175] Die Prävalenz des Schlaganfalls ist vor allem in den Industrieländern hoch und variiert je nach Literatur und Land zwischen 45 und 72 pro 1000 Einwohner, dabei steigt die Inzidenz mit dem Alter stark an. Er ist eine der häufigsten Ursachen für Tod oder Invalidität und verursacht erhebliche Kosten.[50, 51, 68, 136]

Formen der Demenz wie **Alzheimer-Demenz** oder **vaskuläre Demenz** können ebenfalls arteriosklerotisch-mikroangiopathische Gefäßveränderungen wie die SAE als Pathomechanismus haben. Die Unterscheidung dieser Krankheitsbilder ist nicht immer einfach, da es häufig auch Mischformen mit mehreren zutreffenden Faktoren gibt. Bei der vaskulären Demenz, aber auch bei Demenzen vom Alzheimer-Typ können zerebrale Durchblutung und neurovaskuläre Regulation gestört sein und ein verminderter Blutfluss mit geringer kognitiver Leistung einhergehen.[36, 39, 126, 135, 138, 140, 163] Die Demenz stellt ein wachsendes Problem finanzieller und sozialer Natur in unserer alternden Gesellschaft dar. Derzeit leiden ca. 47 Millionen Menschen weltweit an einer Demenz, eine Zahl, die sich alle 20 Jahre

verdoppelt. Die Prävalenz steigt mit dem Alter sprunghaft an, von ca. 5% der 71- bis 79-Jährigen bis zu fast 38% bei Menschen mit 90 Jahren oder mehr.[52, 101, 125, 187]

Ein weiteres bedeutendes Krankheitsbild stellt das **Schädel-Hirn-Trauma** dar. Bei diesem kann es infolge der Schädigung zentralnervöser Strukturen zu Alterationen der zerebralen Autoregulation kommen. Die Folgen reichen von Ischämie bis Hyperämie mit Ödembildung und erhöhtem Hirndruck sowie langfristig veränderten venösen Drainagemustern.[4, 27, 72, 79, 122, 127] Jedes Jahr werden in den USA ca. 1,4 Millionen Fälle von mildem bis schwerem Schädel-Hirn-Trauma berichtet. Betroffen sind vor allem Kinder und junge Menschen, bei denen es eine häufige Ursache für Todesfälle und Invalidität darstellt. Die Prävalenz in der Literatur schwankt dabei zwischen 61 und 618 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die für das Gesundheitssystem verursachten direkten und indirekten Kosten sind enorm.[23, 26, 33, 67, 80, 102, 103, 112, 161]

Lange Zeit wurde angenommen, dass eine Vasodilatation meningealer oder extrakranieller Arterien ursächlich für die Schmerzentsstehung bei der **Migräne** sind. Mittlerweile gibt es diesbezüglich widerstreitende Evidenzen und nach wie vor ist dieses Krankheitsbild nicht vollständig verstanden. Es wird kontrovers diskutiert, ob neuronale Sensibilisierung oder Gefäßerweiterung eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus dieser Erkrankung spielt und/oder letztere nur ein Epiphänomen darstellt.[30, 124, 153] Viele Patienten bemerken auch eine Veränderung der Schmerzqualität bei Veränderung der Kopfposition, was auf eine Sensibilisierung hinsichtlich Erhöhung des venösen oder intrakraniellen Drucks hindeutet.[35] Auch wurden veränderte venöse Abflussmuster festgestellt.[86] Ein möglicher Zusammenhang hämodynamischer Veränderungen und der Pathophysiologie ist ungeklärt und bedarf somit weiterer Forschung. Wie die zuvor genannten Krankheitsbilder ist auch die Migräne häufig. Prävalenz und Inzidenz zeigen eine alters- und geschlechtsspezifische Verteilung. Am häufigsten betroffen sind weibliche Patienten zwischen dem 25. und 55. Lebensjahr. Kaukasier sind häufiger betroffen als Afrikaner oder Asiaten.[25, 94]

Die vorliegenden Daten zu möglichen hämodynamischen Veränderungen bei **Multipler Sklerose (MS)** sind ebenfalls widersprüchlich. Es wird angenommen, dass es sich um eine Autoimmunerkrankung mit T-Zell-vermittelter Immunreaktion gegen die Markscheiden handelt, möglicherweise ausgelöst durch Umweltfaktoren wie Viren und beeinflusst durch genetische Disposition.[100] Vor einigen Jahren wurde ein Zusammenhang mit chronischer Insuffizienz der zerebrospinalen Venen postuliert, was aber mittlerweile widerlegt wurde.[3, 11-13, 34, 185, 186] Analog dem Schädel-Hirn-Trauma und der Migräne wurde eine sekundäre, nicht krankheitsspezifische Veränderung des venösen Drainagemusters ermittelt.[48] Im Rahmen der Inflammation kommt es zudem zu Veränderungen des regionalen Gewebepерfusionsmusters. Zusätzlich bilden sich Plaques, die häufig in räumlicher Nähe zu kleinen venösen Gefäßen zu finden sind.[1, 59, 183] Insgesamt aber ist trotz intensiver Forschung die Pathophysiologie der MS nicht ausreichend geklärt. Betroffen sind vorwiegend Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei die Prävalenz ein starkes Nord-Süd-Gefälle aufweist.[100]

Weitere Beispiele für Krankheitsbilder, bei denen es zu einer Alteration der zerebralen Flussverhältnisse oder Hämodynamik kommt, sind Epilepsie[31, 37, 71, 171], Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung [121, 172], Synkopen [169], Frühgeburt [114], Formen des Hydrozephalus [14, 42], Belastungskopfschmerz [41] und transiente globale Amnesie [147].

Die Vielzahl an Erkrankungen mit veränderter zerebraler Hämodynamik unterstreicht die große klinische Bedeutung von Kenntnissen über diese und den Bedarf an weiterer Forschung. Vor allem der venöse

Schenkel ist in den letzten Jahren stärker in den Fokus der Forschung geraten.[17, 188] Im Folgenden werden die Grundzüge des zerebro-zervikalen Gefäßsystems beleuchtet, mit besonderem Augenmerk auf das venöse System.

### 1.1.2 ARTERIELLER ZUFLUSS

Die Versorgung des intrakraniellen Raums mit arteriellem Blut erfolgt über vier Arterien: Der Inhalt von vorderer und mittlerer Schädelgrube wird durch Äste der beiden Aa. carotides internae versorgt (Karotisstromgebiet). Die hintere Schädelgrube wird vorwiegend durch Äste der beiden Aa. vertebrales nach deren Vereinigung zur A. basilaris gespeist (vertebrobasiläres Stromgebiet). Beide Stromgebiete stehen im Schädelinneren über den Circulus arteriosus Willisii in Verbindung, bestehend aus den jeweils paarigen Hirnarterien (Aa. cerebri anteriores, Aa. cerebri mediae, Aa. cerebri posteriores) sowie deren Zuflüssen und Verbindungen (Aa. carotides internae, A. basilaris, A. communicans anterior, Aa. communicantes posteriores). Anatomische Variationen dieses Systems sind häufig.[149] Die großen Hirnarterien verzweigen sich mehrfach bis zu den Arteriolen, die die eigentlichen Widerstandsgefäße darstellen.[68] Das menschliche Gehirn macht etwa 2% (ca. 1300 - 1400g) des gesamten Körpergewichts aus, ist aber im Ruhezustand für 20% des totalen Sauerstoffverbrauchs verantwortlich. Korrespondierend dazu empfängt es mit 15 - 20% einen Großteil des Herzzeitvolumens.[22, 137, 164] Die Durchblutung (ca. 50 ml/min/100g Gehirn) weist dabei große regionale Unterschiede auf. Die graue Substanz benötigt ca. 80 - 140 ml/min/100g, die weiße Substanz nur ca. 23 ml/min/100g.[89] Der zerebrale Blutfluss (CBF) kann durch die Hagen-Poiseuille-Gleichung für laminaren Fluss beschrieben werden. Sie spiegelt die direkte Abhängigkeit des CBF von zerebralem Perfusionsdruck (CPP) und Blut-/Gefäßeigenschaften wie Radius (r), Länge (l) und Viskosität ( $\eta$ ) wider:

$$CBF = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l} = \frac{CPP}{CVR}$$

( $\pi$ : mathematische Konstante;  $\Delta P$ : Druckgradient, entspricht CPP)

Der zerebrovaskuläre Widerstand (CVR) wird hauptsächlich durch das Gefäßkaliber bestimmt. Der CPP liegt normalerweise zwischen 70 und 90 mmHg [164] und ist die Differenz zwischen mittlerem arteriellem Druck (MAP) und Hirndruck (ICP) [89]:

$$CPP = MAP - ICP$$

Eine Besonderheit des zerebralen Gefäßsystems ist die Fähigkeit, durch Anpassung des Widerstands unabhängig von breiten Schwankungen des Perfusionsdrucks (MAP zwischen 60 und 150 mmHg) einen konstanten Blutfluss aufrecht erhalten zu können. Dieses Phänomen wird zerebrovaskuläre Autoregulation genannt.[164] Außerhalb der oberen und unteren Grenzen für den MAP folgt die Hirndurchblutung dem CPP passiv.[89] Diese Grenzen können durch endogene und exogene Faktoren beeinflusst werden. So können beispielsweise eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems, ein erhöhter Angiotensin-II-Spiegel und ein unbehandelter arterieller Hypertonus die Grenzen erhöhen. Die chronische Einnahme von Antihypertensiva kann einen gegenteiligen Effekt haben.[137] Die Mechanismen der Autoregulation sind komplex und nicht gänzlich verstanden. Gewöhnlich werden drei Kontrollansätze unterschieden: vasogene/myogene Kontrolle, metabolische Kontrolle und neurogene Kontrolle.[137] Erstere beschreibt die Fähigkeit der zerebralen Widerstandsgefäße, auf Veränderungen von transluminalem Druck und Scherspannung zu reagieren. Erhöht sich der transluminale Druck, werden glatte Gefäßmuskeln aktiviert und es kommt zur Gefäßkontraktion. Andererseits kann erhöhte

Scherspannung auf die Gefäßwände die Freisetzung von vasodilatatorischen Faktoren triggern. Durch zwei gegenläufige Mechanismen wird also eine optimale Anpassung des Gefäßdurchmessers an den CPP angestrebt.[137] Es wird vermutet, dass die mechanische Dehnung der glatten Gefäßmuskeln einen Phospholipase-C-abhängigen Signalweg anstößt, der über die Aktivierung der Proteinkinase C nichtselektive Kationenkanäle öffnet. Das führt zu einer Zelldepolarisation mit Aktivierung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen. Auch eine direkte mechanische Aktivierung von Kalziumkanälen wäre möglich. Auf der anderen Seite führt Scherbelastung in den Endothelzellen zur Aktivierung und vermehrten Expression der NO-Synthase. Stickstoffmonoxid wird freigesetzt und induziert über die Aktivierung von Natriumkanälen eine Vasodilatation.[137]

Die metabolische Kontrolle erfolgt über die Konzentrationen von Sauerstoff und CO<sub>2</sub>. Akute Hypoxie löst einen Abfall des ATP-Spiegels mit Öffnung von K<sub>ATP</sub>-Kanälen in den Gefäßmuskeln aus (allerdings nicht über einem Wert von pO<sub>2</sub> = 50 mmHg). Hyperpolarisation und Vasodilatation sind die Folge. Zusätzlich erhöht Hypoxie die NO- und Adenosinausschüttung, was ebenfalls in eine Gefäßerweiterung mündet.[22] Eine Erhöhung des Sauerstoffpartialdrucks hat gegenteilige Effekte.[164] Einen noch stärkeren Einfluss hat der pCO<sub>2</sub>. Hyperkapnie löst eine ausgeprägte zerebrale Vasodilatation aus, Hypokapnie eine Vasokonstriktion. So führt beispielsweise die Inhalation von 5% CO<sub>2</sub> zu einem Anstieg des CBF um 50%, 7% CO<sub>2</sub> gar zu einer Verdopplung.[164] Diese CO<sub>2</sub>-induzierten Veränderungen scheinen vor allem durch die begleitende periarterioläre pH-Veränderung reguliert zu sein, die den Gefäßdurchmesser steuert. [137]

Die neurogene Kontrolle beruht vermutlich auf "extrinsischen" und "intrinsischen" Nervenfasern, welche die Hirngefäße innervieren. Dem extrinsischen System gehören Nervenfasern an, die in sympathischen, parasympathischen oder sensorischen Ganglien ihren Ursprung haben. Sympathische Nervenfasern setzen hauptsächlich Noradrenalin und Neuropeptid Y frei und wirken an den großen Arterien konstringierend. Sie lösen dadurch aber keine Reduktion des CBF aus, da dieser Effekt sofort durch eine Vasodilatation der Widerstandgefäße kompensiert wird. Die sympathische Innervation scheint vielmehr eine Schutzfunktion vor Anstiegen des MAP zu haben, indem die Grenzwerte der Autoregulation nach oben verschoben werden. Parasympathische Nerven setzen die vasodilatatorisch wirkenden Faktoren VIP, Acetylcholin und NO frei. Fasern von sensorischen Ganglien wirken ebenfalls über CGRP, Substanz P und weitere Faktoren vasodilatierend.[137] Die intrinsischen Nervenfasern stammen von den Nuclei basalis, coeruleus und den Raphekernen. Sie können sowohl gefäßerweiternd und -kontrahierend wirken, sind aber noch nicht gut verstanden.[137]

Neben der Autoregulation beeinflussen weitere Faktoren den CBF. Ein Abfall der Körpertemperatur führt pro Grad Celsius zu einer Reduktion des CBF um ca. 7%.[164] Umgekehrt steigt der CBF bei Hyperthermie.[164] Auch die Blutviskosität ist relevant: Bei niedrigem Hämatokrit kommt es zu einer Vasodilatation und umgedreht. [22] Zwischen CBF-Geschwindigkeit und Herzzeitvolumen besteht eine lineare Beziehung, sowohl in Ruhe als auch während körperlicher Aktivität. Auch die Körperposition hat Einfluss auf die CBF-Geschwindigkeit. Sie ist trotz eines Anstiegs des Blutdrucks in stehender Position niedriger als im Liegen. [22]

Die Einteilung in verschiedene Kontrollsysteme ist gewissermaßen künstlich, da sie dem Bedürfnis nach Klassifikation aus Gründen der Vereinfachung geschuldet ist. Sämtliche Mechanismen beeinflussen und modifizieren sich untereinander, sie wirken teilweise über gemeinsame biochemische Signalwege und Faktoren.[137] Tabelle 1 gibt einen Überblick über Faktoren, die in ihrer Endstrecke vasokonstriktorisch bzw. vasodilatatorisch wirken können.

Während der globale zerebrale Blutfluss der Autoregulation unterliegt, ist der regionale Blutfluss an die jeweilige regionale neuronale Aktivität gekoppelt und zeigt erhebliche Schwankungen.[68] Dieses

Phänomen wird "neurovaskuläre Kopplung" genannt und ist abhängig von funktionsfähigen perivaskulären Neuronen und Astrozyten.[137] Durch neuronale Aktivität wird der Neurotransmitter Glutamat ausgeschüttet und führt zu verstärkter Vasodilatation und Hemmung der Ausschüttung von Vasokonstriktoren. Auf diese Weise wird der regionale Blutfluss den jeweiligen Stoffwechselbedürfnissen angepasst.[137]

**Tabelle 1: Faktoren, die Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion bewirken können (zusammengestellt aus [22, 68])**

<b>Vasokonstriktion</b>	<b>Vasodilatation</b>
Endothelin (ET-1), Thromboxan A <sub>2</sub> , Prostaglandin H <sub>2</sub> , reaktive Sauerstoffspezies (über Proteinkinase-C-System / NO-Inaktivierung), Hyperoxie, Hypokapnie, akute arterielle Hypertension	Azidose, Adenosin, Prostazyklin, EDHF, reaktive Sauerstoffspezies (über NADH / NADPH / Xanthinoxidase), CO, NO, Hypoxie, Hyperkapnie, erhöhte Viskosität, Anämie/Hämodilution, akute arterielle Hypotension

### 1.1.3 VENÖSER ABSTROM

Wegweisende Forschung zum kraniellen und vertebralen venösen System (VVS) wurde schon in der ersten Hälfte des 19. Jhdts. von Breschet getätigt [111] und durch die Arbeiten von Batson [15] ca. 100 Jahre später ergänzt. Dennoch lag das Hauptinteresse der Forschung lange Zeit bei der Untersuchung der hirnversorgenden Arterien, zu denen in wesentlich größerem Umfang wissenschaftliche Arbeiten erschienen. Doepp vermutet als Grund für diese Diskrepanz die geringere Anzahl und Häufigkeit primär venöser Erkrankungen des Gehirns, die größere anatomische Variabilität des venösen Systems sowie die lange Zeit unzureichend entwickelten technischen Voraussetzungen zur Untersuchung der teils sehr niedrigen venösen Flussgeschwindigkeiten.[40] Es handelt sich um eine komplexe dreidimensionale und oftmals asymmetrische Struktur, welche trotz des verstärkten Interesses der letzten Jahre nur zu einem geringen Teil verstanden ist. Mittlerweile wird es für einen entscheidenden Faktor einer normalen Hirnfunktion gehalten. [142]

#### 1.1.3.1 ANATOMIE DES INTRAKRANIELLEN VENÖSEN SYSTEMS

Das venöse System des Schädelinneren stellt eine Besonderheit dar. Es gibt dort zwei Typen von venösen Blutleitern: die Sinus durae matris und die Hirnvenen. Bei ersteren handelt es sich um Duplikaturen der harten Hirnhaut, gebildet aus periostalem und menigealem Blatt der Dura mater. Ausnahmen bilden hier Sinus sagittalis inferior und Sinus rectus, welche nur vom meningealen Blatt gebildet werden. Sie haben aufgrund ihrer Lage keinen Kontakt zum Periost.[105] Die Sinus sind die größten venösen Blutleiter des Schädels, die im Gegensatz zu den "klassischen" Hirnvenen weitgehend interindividuell konstant ausgeprägt sind. Letztlich münden sämtliche oberflächlichen und tiefen Venen, orbitalen Venen und Venen des Schädelknochens im sinusoidalen System.[105] Es besitzt keine Venenklappen, Blutfluss ist daher abhängig vom herrschenden Druckgradienten sowohl antegrad, als auch retrograd möglich. Besonders im Sinus sagittalis superior finden sich die Chordae willisi, eine Art trabekuläres Netzwerk, welches Einfluss auf die Verteilung des Flusses haben könnte.[105, 159] Ebenfalls in den Sinus sagittalis superior wölben sich die Pacchioni-Granulationen aus dem Subarachnoidalraum vor, welche die Resorption von Liquor erlauben.[149]

Das sinusoidale System wird in eine obere und eine untere Gruppe eingeteilt. Die obere Gruppe beinhaltet den Sinus sagittalis superior (Sss), den Sinus sagittalis inferior (Ssi), den Sinus rectus (Sr), den Confluens sinuum (Cs), den Sinus occipitalis (Os) sowie die jeweils paarigen Sinus transversi (Ts) und Sinus sigmoidei (Ss).[105, 149] Der Sinus sagittalis superior ist der größte venöse Blutleiter und verläuft

am Oberrand der Falx cerebri, deren gesamten Verlauf folgend, bis zu seiner Einmündung in den Confluens sinuum. Einen parallelen Verlauf hat der Sinus sagittalis inferior im Unterrand der Falx. Er vereinigt sich zusammen mit der V. cerebri magna (Galen) zum Sinus rectus, der ebenfalls im Confluens sinuum mündet.[105, 142] Dort erfolgt eine Aufspaltung in die beiden Sinus transversi, welche seitlich und ventralwärts in der Basis des Tentorium cerebelli verlaufen und direkt in den Sinus sigmoideus übergehen, der wiederum in die V. jugularis interna mündet. [105] Abhängig von der Konfiguration des Torcular Herophili (=Confluens) ergibt sich allerdings nur in ca. 20 - 25% der Fälle eine gleichmäßige Aufzweigung der Ts. In mehr als 50 % ist diese asymmetrisch, meist zugunsten der rechten Seite. Dies setzt sich auch in die V. jugularis interna fort, die ebenfalls oft rechtsseitig stärker ausgeprägt ist. Im Extremfall kann ein Ts (meist der rechte) den kompletten Sss drainieren, während der andere den Sr aufnimmt. Das kommt in ca. 20% der Fälle vor. Der Ts kann auf einer Seite auch atretisch sein oder komplett fehlen, der zugehörige Ss drainiert dann nur noch inferiore Hirnvenen.[105, 110, 142] Es kann als Variante auch ein Sinus occipitalis vorliegen, der in der Basis der Falx cerebelli verlaufend nach kaudal absteigt und sich in zwei Sinus marginales aufspaltet. Diese haben Kontakt zu Plexus basilaris und Bulbus V. jugularis der jeweiligen Seite und verbinden so die beiden Sinus-Gruppen.[105, 149]

Die untere Gruppe wird gebildet durch Sinus cavernosus (Sc; mit Sinus intercavernosus anterior und posterior), Sinus sphenoparietalis und Sinus petrosus superior (Sps) und inferior (Ips; alle beidseitig ausgebildet).[105, 149] Der Sc ist eine parasellär gelegene trabekulierte Duraduplikatur, die venösen Fluss aus Orbita, vorderem Anteil der mittleren Schädelgrube und Sinus sphenoparietalis aufnimmt und posterolateral über Sps zum Ts und inferolateral über Ips in Richtung Jugularvene (69%), vordere kondyläre Vene (24%; Verbindung zwischen Vji und VV) oder VV (7%) weiterleitet.[110, 142] Über mehrere Venae emissariae, die durch die Schädelkalotte ziehen, sind die Sinus durae matris mit den extrakraniellen Venen verbunden (Venae emissariae condylaris, mastoidea, occipitalis, parietalis, jeweils klappenlos).[110]

Die Hirnvenen besitzen ebenfalls keine Venenklappen. Auch sie werden in zwei Gruppen eingeteilt, zwischen denen es zahlreiche Anastomosen gibt: die oberflächlichen Hirnvenen (Vv. superficiales cerebri) und die tiefen Hirnvenen (Vv. profundae cerebri).[105] Zu den oberflächlichen Hirnvenen gehören die Vv. cerebri superiores, die in den Sss münden. Kurz vor der Mündungsstelle durchqueren sie als Brückenvenen den Subarachnoidalraum und durchbrechen die Dura. Brückenvenen können je nach Lage wenige Millimeter bis über drei Zentimeter lang sein. Sie sind bei Ruptur infolge eines Traumas o.ä. für die Entwicklung einer subduralen Blutung verantwortlich. Die Vv. cerebri inferiores, ebenfalls zur oberflächlichen Gruppe gehörig, drainieren in Ts, Sps und Sinus sphenoparietalis, während die V. cerebri media superficialis (Sylvii; Vcms) nach ihrem Verlauf im Sulcus lateralis in Sc, Sinus sphenoparietalis oder Plexus pterygoideus mündet.[105, 142] Die oberflächlichen Hirnvenen weisen in Verlauf und Anzahl eine große interindividuelle Variabilität auf und orientieren sich nicht am Verlauf der Arterien oder Gyri/Sulci des Gehirns. Ihnen wird über ein piales Venennetz Blut aus den kurzen kortikalen Venen und oberflächlich-medullären Venen (1 - 2 cm tief in die weiße Substanz reichend) zugeleitet.[105] Tiefere medulläre Venen drainieren zentripetal in Richtung subependymaler Venen, welche die Ventrikel umgeben. Sie nehmen Blut aus tiefer gelegenen Hirnstrukturen auf und leiten es in die Vv. profundae cerebri.[142] Zu den wichtigsten tiefen Hirnvenen gehört die paarige V. cerebri anterior, welche sich im Bereich Mittelhirn/basale Zisternen mit der zugehörigen V. cerebri media profunda zur V. basalis (Rosenthal) vereinigt. Diese verläuft außen um das Mittelhirn herum und vereinigt sich dann mit der V. cerebri interna der entsprechenden Seite zur unpaarigen V. cerebri magna (Galen). Es folgt deren Zusammenfluss mit Ssi zum Sinus rectus und Einmündung in den Confluens sinuum.[40]

Zwischen oberflächlichen Venen und Sss einerseits und tiefer gelegenen Sinus andererseits bestehen zahlreiche Anastomosen. Die beiden wichtigsten sind die Vv. anastomoticae superior (Trolard; Vas) und inferior (Labbé; Vai). Letztere verläuft typischerweise von der Sylvischen Fissur Richtung Ts und schafft eine Anastomose zwischen Vcms und Ts, wobei zahlreiche Variationen möglich sind. Die Vas verbindet in der Regel, vom Sss kommend und Richtung sylvische Fissur ziehend, Vcms und Sss. Sie ist vor allem in der nicht-dominanten Hemisphäre ausgeprägt. Generell sind die Venen von Trolard, Labbé und Sylvius oftmals reziprok zueinander, d.h. wenn eine ausgeprägt ist, sind die anderen eher klein und umgekehrt.[142]

### 1.1.3.2 ANATOMIE DES EXTRAKRANIELLEN VENÖSEN SYSTEMS

Die paarig angelegte V. jugularis interna gilt bzw. galt lange als Hauptdrainageweg des intrakraniellen Blutes.[40] Über den Bulbus, im hinteren Abschnitt des Foramen jugulare gelegen, nimmt die Vene Blut aus Sinus sigmoideus und Sinus petrosus inferior auf und verläuft zunächst dorsolateral und in den proximaleren Anteilen dann zunehmend ventral der A. carotis interna nach kaudal, wobei sie unter anderem die Vv. facialis, lingualis, und thyroidea sup. aufnehmen kann. [110] Ansonsten wie die intrakraniellen Venen klappenlos, besitzt sie vor ihrer Einmündung in die V. brachiocephalica in ca. 90 % eine bi- oder trikuspiden Venenklappe, die einen Rückstrom des Blutes bei Anstieg des intrathorakalen Drucks und damit eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks verhindern. [40] Über zahlreiche Anastomosen zwischen extra- und intrakraniell Kompartiment (s.u.) kann auch die V. jugularis externa an der zerebralen Drainage beteiligt sein. Sie ist bei vielen Säugetieren der Hauptdrainageweg für das Blut von Kopf und Gesicht. Es liegen keine genauen Untersuchungen über das Ausmaß ihrer Beteiligung an der zerebralvenösen Drainage vor.[110] Mögliche Zuflüsse existieren über Diploe- und Skalpvenen, über die Verbindungen des Sinus cavernosus zum Plexus pterygoideus durch die Foramina der mittleren Schädelgrube und über die V. emissaria mastoidea zur V. occipitalis.[110]

Der dritte Bestandteil des extrakraniellen venösen Systems ist das vertebrale venöse System. Dabei handelt es sich um ein stark plexiformes nahezu klappenloses venöses Netzwerk, welches sich vom Hiatus sacralis über die gesamte Länge der Wirbelsäule bis zum Foramen magnum erstreckt und in seinem Querschnitt die Jugularvenen übertreffen kann.[40, 63] Es wird in drei Bereiche eingeteilt: (i) den Plexus venosus vertebralis internus (IVVP; anterior und posterior), der innerhalb des Spinalkanals gelegen ist und die Dura mater des Rückenmarks umgibt; (ii) die basivertebralen Venen innerhalb der Wirbelkörper; und (iii) den Plexus venosus vertebralis externus (EVVP; anterior und posterior), außen um die Wirbelsäule gelegen.[159] Der IVVP wird gebildet durch zwei Paare von longitudinal innerhalb des Spinalkanals verlaufenden Venen, von denen jeweils eines ventral und eines dorsal des Durasackes gelegen ist. Diese sind untereinander durch leiterartig horizontal verlaufende Anastomosen verbunden.[159] Der anteriore Anteil ist stärker ausgeprägt. Er liegt zwischen zwei Blättern des Ligamentum longitudinale posterius und weicht auf Höhe der Bandscheiben nach lateral aus. Auf dem Level der Wirbelkörper nähert er sich der Mittellinie an, wo die horizontalen Verbindungsvenen die basivertebralen Venen aufnehmen, die an der Hinterseite der Vertebrae austreten.[159] Seine kraniale Verlängerung ist der auf dem Klivus liegende Plexus basilaris. Über diesen besteht eine Verbindung zu Sinus cavernosus und Sinus petrosus inferior.[110] Der posteriore Anteil ist von epiduralem Fett umgeben und nimmt kleine Venen aus Laminae vertebrales und Processus spinosi auf.[159] Er hat Verbindung zum Sinus occipitalis.[110] Der EVVP umgibt die Wirbelsäule in einem weit verzweigten Netzwerk und besitzt ebenso einen vorderen und einen hinteren Anteil. Letzterer ist dorsal der Lamina vertebralia innerhalb der paravertebralen Muskulatur gelegen, die auf diese Weise drainiert wird.[159] Er steht mit dem Plexus venosus suboccipitalis in Verbindung, der wiederum Blut aus Vv. emissariae

mastoidea et condylaris (= Verbindung zu Sinus sigmoideus) erhält.[142] Der vordere Anteil liegt der Vorderseite der Wirbelkörper auf und hat Verbindung zu basivertebralen und intervertebralen Venen.[159] Er ist über Plexus pharyngeus und Plexus pterygoideus mit dem Sinus cavernosus anastomosiert.[110] Externer und interner Plexus kommunizieren stark untereinander, v.a. über die Intervertebralvenen.[159] Im Halsbereich wird das vertebrale Venensystem durch die tief in den dorsalen Halsmuskeln gelegene V. cervicalis profunda und die V. vertebralis ergänzt. Diese verläuft über den Arcus posterior des Atlas und begleitet dann die A. vertebralis in ihrem Verlauf durch die Foramina transversaria, wobei sie teils plexiform oder paarig angelegt sein kann.[110] Sie entspringt im suboccipitalen Venengeflecht, aus vorderer und hinterer V. condylaris und den Vv. emissaria condylaris und mündet in V. subclavia oder V. jugularis interna. Über zahlreiche Anastomosen mit dem gesamten Venensystem verbunden, stellt sie ein wichtiges Kollateralgefäß dar.[110] Zahlreiche weitere Anastomosen der Venen am kraniozervikalen Übergang bestehen über den ACC (anterior condylar confluent), der am äußeren Ende des Canalis hypoglossus liegt.[141] Aufgrund der anatomischen und funktionellen Kontinuität des vertebralvenösen Systems mit dem intrakraniellen Venensystem wurde in den letzten Jahren der Terminus "cerebrospinales venöses System (CSVS)" bzw. "kraniospinales Venensystem" vorgeschlagen, um dieser engen Verbindung Rechnung zu tragen.[118, 166] Es existieren neben der direkten Verbindung zu intrakraniellen Gefäßen zahlreiche Anastomosen und Verbindungswege zu anderen venösen Regionen des Körpers. Drainagegebiete von interner und externer Jugularvene haben über die Venen der Orbita Kontakt, darüber hinaus besteht freie Verbindung zu den oberflächlichen Venen von Rücken und thoracoabdominaler Wand. Außerdem kommuniziert das VVS über das Azygos-System (und über dieses auch mit bronchialen und pleuralen Venen) sowie über die linke (Neben-) Nierenvene und das portalvenöse System mit dem klappenbesetzten systemischen Venensystem. Am kaudalen Ende besteht eine Anastomose zu den Venen von Becken, Prostata und sakralen Venenplexus.[166]

### 1.1.3.3 PHYSIOLOGIE DES VENÖSEN SYSTEMS

Das zerebrale venöse System wird von dünnwandigen nicht-kontraktilen Venen gebildet. Fluss ist prinzipiell in (fast) alle Richtungen möglich und erfolgt größtenteils passiv entlang eines Druckgefälles, zu dem auch extravaskuläre Faktoren beitragen. In den subarachnoidalen Venen herrscht ein Druck von ungefähr  $20 \pm 5$  mmHg. Er wird aufrechterhalten durch den residualen, über die Kapillaren weitergegebenen arteriellen Druck (vis a tergo), den Umgebungsdruck des Hirngewebes/Liquors (=ICP, intracranial pressure; vis a latere) oder das Druckniveau in den venösen Sinus (vis a fronte).[142] Von diesem Standpunkt aus gesehen erfolgt venöser Fluss in klassischer Richtung also dann, wenn der arterielle Druck bzw. der Druck, mit dem das Blut die Kapillaren verlässt, höher ist als der subarachnoidale Druck. Der arterielle Druck ist damit die Hauptquelle für den venösen Fluss.[142]

Nach den geltenden physikalischen Prinzipien und unter physiologischen Bedingungen kann bzgl. des Schädelinhalts, der aus Hirngewebe, Blut und Liquor zusammengesetzt ist, davon ausgegangen werden, dass dieser inkompressibel ist. Bei intaktem und rigidem Schädel gilt also die Monro-Kellie-Doktrin, die besagt, dass (über die Zeit gemittelt) die Summe aus Hirn-, Blut- und Liquorvolumen gleich bleiben muss.[142] Jede Erhöhung des Volumens eines Teils muss eine Volumenkompensation nach sich ziehen. Das heißt, arterielle Vasodilatation kann beispielsweise nur durch Volumenreduktion in den Venen oder dem Liquor erreicht werden und über die Zeit gemittelt muss den Schädel genauso viel venöses Blut verlassen wie arterielles Blut ankommt.[142] Der intrakranielle Liquor kommuniziert dabei frei mit dem Liquor im Spinalkanal. Dieser ist von knöchernem und bindegewebigem Material umgeben, das wenig elastisch ist. Allerdings ist hier der Epiduralraum zwischen Dura und osteofibrösem Kanal mit



Fettgewebe und dem epiduralen venösen Plexus ausgekleidet. Darin unterscheidet er sich vom intrakraniellen Epiduralraum, wo die Dura direkt dem rigiden Schädelinneren aufliegt und somit kaum Ausweichbewegungen möglich sind. Die Kapazität des spinalen Epiduralraums ist aufgrund der zahlreichen Anastomosen nicht genau bekannt, die Zahlenangaben schwanken zwischen 200 und 1000 ml.[142] Hier ist also eine relativ ausgeprägte Kompensationsmöglichkeit für intrakranielle Volumenänderungen gegeben, die sich über den Herzzyklus gesehen in oszillatorischen Liquordurchgängen durch das Foramen magnum widerspiegelt.[6]

Der zerebralvenöse Abstrom wird durch die atemabhängigen Thoraxexkursionen beeinflusst. Zum Zeitpunkt der Expiration herrscht ein intrapulmonaler Druck von ca. 1 cmH<sub>2</sub>O (intrapleuraler Druck -5 cmH<sub>2</sub>O), also quasi ein intrathorakaler Überdruck, der jugularvenösen Rückfluss eher behindert. Während der Inspiration kehren sich die intrapulmonalen Druckverhältnisse um (-1 cmH<sub>2</sub>O; intrapleuraler Druck -8 cmH<sub>2</sub>O) und es herrscht ein Unterdruck, der jugularvenösen Rückfluss begünstigt.[142, 144] Das vertebralvenöse System hat keinen direkten Kontakt zur oberen Hohlvene und ist deshalb weniger den intrathorakalen Druckveränderungen unterworfen. Determinante für den transmuralen venösen Druck im spinalen Venensystem ist der Liquordruck.[142] Dementsprechend ist für spinalen venösen Fluss die Druckdifferenz zwischen Liquorraum und Venen entscheidend. Unter physiologischen Bedingungen wird in horizontal liegender Position am kraniozervikalen Übergang ein Liquordruck von ca. 11 mmHg gemessen. In aufrechter Position herrscht dort (weil es sich um ein größtenteils klappenloses System handelt) ein subatmosphärischer Druck von -5 cmH<sub>2</sub>O. Gleichzeitig steigt der Druck infolge der hinzukommenden hydrostatischen Komponente umso mehr an, je kaudaler man ihn misst. Er erreicht im Bereich der unteren Wirbelsäule 40 - 45 cmH<sub>2</sub>O.[142] Unter dieser Voraussetzung der hydrostatischen Druckänderung sind auch folgende in Studien gefundene Abhängigkeiten zu betrachten: Wie oben erwähnt wurden lange Zeit die Jugularvenen als Hauptdrainageweg des intrakraniellen Blutes angesehen. Das ist aber nur zum Teil korrekt. Die venöse Drainage des Gehirns weist eine ausgeprägte Abhängigkeit von der Körperlage auf. In liegender Position sind tatsächlich in erster Linie die Jugularvenen der Hauptdrainageweg, während das VV nur einen geringen Anteil am venösen Ausfluss hat. Im Gegensatz dazu sind die Jugularvenen bei aufrechter Körperhaltung nahezu oder vollständig kollabiert. Das VV (v.a. die epiduralen Venen), stellt in dieser Lage den Hauptdrainageweg dar.[47, 60, 97, 142] Der Grund für den Kollaps der Jugularvenen im Stehen ist in einer Abnahme und Negativierung der transmuralen Druckdifferenz (Gefäßinnendruck - extravasaler Druck) zu suchen. Der Druck in der Vene hat drei Komponenten: den statischen Füllungsdruck, der dynamischen Druckkomponente des arteriellen Drucks und dem hydrostatischen Füllungsdruck.[110] Dieser setzt sich nach der Formel

$$p = hG\rho \sin \alpha$$

zusammen (p: hydrostatischer Druck, h: Höhe der Blutsäule, G: Erdbeschleunigung, ρ: spezifische Dichte des Blutes, α: Winkel der Körperlängsachse zur Horizontalen).[110] Es wird ersichtlich, dass in der aufrechten Position bei  $\sin 90^\circ = 1$  der negative hydrostatische Druck, aufgrund der Lage über der hydrostatischen Indifferenzebene, seinen größten Betrag erreicht. Weil die restlichen Druckkomponenten im venösen System nur geringe Ausprägung aufweisen, wird der transmurale Druck negativ und die Venen kollabieren.[144]

Die gleichzeitige Beeinflussung durch die Atmung bleibt bestehen: Expiration mit hohem intrathorakalen Druck verursacht stärkeren Fluss über das VV, Inspiration mit negativem intrathorakalem Druck begünstigt dagegen Fluss über die Jugularvenen leicht. Forcierte Expiration kann einen kompletten Stopp des Jugularvenösen Flusses und eine Umleitung in das VV verursachen.[142]

Durch ein Valsava-Manöver mit starker Erhöhung des intraabdominellen und intrathorakalen Drucks lassen sich die Jugularvenen auch in aufrechter Haltung eröffnen.[47, 60] Valdueza et al. vermuten, dass die epiduralen Venen durch den rigiden knöchernen Käfig der Wirbelsäule anders als die Jugularvenen vor einem Kollaps geschützt sind und somit eine Möglichkeit alternativen Flusses darstellen (zumal sie ein großes Druckgefälle aufweisen).[97] Es scheint also dem sogenannten cerebrospinalen venösen System (CSVS) eine wichtige Rolle bei der Kompensation der intermittierenden Flusslimitierung durch die Jugularvenen inne zu wohnen. Es hat also eine entscheidende Funktion für die Aufrechterhaltung einer Druckhomöostase der intrakraniellen Venen.[166]

Unabhängig von den lageabhängigen Flussverschiebungen ist eine große interindividuelle Variabilität bezüglich der Flussverteilung vorhanden. Stoquart-Elsankari et al. fanden bei liegenden gesunden Probanden signifikant dominanten jugularvenösen Fluss. Aber auch eine Dominanz des epiduralen Venensystems zeigte sich bei einzelnen Probanden.[158] Doepp et al. definierten bei ebenfalls liegenden Probanden drei Drainagemuster: einen jugularvenösen Flussvolumenanteil von mehr als 2/3 (Typ 1), zwischen 1/3 und 2/3 (Typ 2) und unter 1/3 (Typ 3) des totalen arteriellen Blutflusses. Dabei wurden 72% der Probanden Typ 1, 22% Typ 2 und rund 6% Typ 3 zugeordnet.[38]

In Ergänzung zur arteriellen Autoregulation des Gehirns scheint es ein weiterer autoregulatorischer Mechanismus zu sein, dass es als oberhalb des Herzens gelegenes Organ auch von der venösen Seite gegen Schwankungen des Perfusionsdrucks abgesichert ist, indem in aufrechter Körperposition der venöse Ausflusswiderstand erhöht wird. Das geschieht proportional zur Elevation des Kopfes über das Herz. Damit wird das Gehirn von einem Abfall des venösen hydrostatischen Drucks gewissermaßen abgekoppelt, abgesehen von den kleinen Volumenänderungen, die einer Variation des Ausflusswiderstands per se innewohnen.[142] Womöglich entsteht die Erhöhung des Widerstands durch o.g. Kollaps der Jugularvenen.[60]

Wie oben angedeutet, wurde das vertebralvenöse System meist als komplett klappenlose und vollkommen frei kommunizierende Verbindung zwischen Becken und Augen/Gehirn (und umgekehrt) eingestuft. Das trifft in der Hauptsache auch zu. So wurde in einer Reihe von Studien mit Kontrastmittel oder Araldite-Injektionen ermittelt, dass gute Verbindungen des VVS zu intrakraniellen Gefäßen, subkutanen kraniellen Venen, Interkostalvenen und sakralvenösen Plexus existieren. Das injizierte Material erreichte auch Nervenwurzeln, Rückenmark, Wirbelkörper.[166] Das CSVS wurde als sogenanntes "ebb-and-flow-system" beschrieben, für das linearer und bidirektionaler Fluss charakteristisch ist. Unterstützt wird das durch zahlreiche klinische Aspekte. So stellt es eine Gefäßroute für die Verbreitung von Tumoren, Infektionen oder Emboli in jede Richtung dar.[166] Allerdings gibt es kleinere Einschränkungen, die vollkommen freie Kommunikation und absolute Klappenlosigkeit betreffend. Es scheinen einige strukturelle Mechanismen zu existieren, die einen Reflux von Blut aus dem IVVP in das Rückenmark zumindest erschweren. Dazu gehören etwa eine Verengung der Venen bei Durchtritt durch die Dura und das Vorhandensein von glatter Muskulatur in den Wänden von medullären und radikulären Venen.[159] Auch die terminalen Segmente der Vertebralvenen besitzen glatte Muskulatur, die eventuell eine gewisse Flussregulation erlaubt.[159] Stringer et al.[159] fanden in Übereinstimmung mit anderen Autoren ein klappenloses IVVP. In einem Drittel der untersuchten Venen aus dem posterioren EVVP befanden sich dagegen meist bikuspidale Klappen in einer Orientierung, die Blutfluss in Richtung IVVP ermöglichte. Sie mutmaßten, dass darin ein Grund für die seltene Metastasierung in den M. erector spinae liegt, trotz der häufigen Metastasierung beispielsweise in die Wirbelkörper. Auch die Interkostalvenen waren in ihrer Verbindung zum IVVP nicht komplett klappenfrei. In Widerspruch zu vorherigen Studien zeigten sich in ihren Untersuchungen die longitudinalen Venen des IVVP ungewöhnlich muskulär und nur in wenigen Abschnitten klassisch

dünnwandig. Darüber hinaus fanden sie im IVVP ein trabekuläres Geflecht ähnlich dem, welches sich in den intrakraniellen Sinus befindet (Chordae willisi). Ihnen zufolge unterstreicht das die Kontinuität beider Systeme. Ähnlich den Mutmaßungen zu möglichen Funktionen der Chordae willisi, diskutierten sie potentielle Funktionen: denkbar seien Aufgaben hinsichtlich struktureller Unterstützung gegen Distension oder Kollaps, Regulation von Flussrichtung und -geschwindigkeit, Pufferfunktion gegen Kompression des Durasacks, Regulation des intrakraniellen Drucks, Absorption von Liquor und Thermoregulation des ZNS.[159] Die genauen physiologischen Mechanismen der zerebralen und spinalen venösen Systeme, sowie ihre Wirkung und Bedeutung sind bisher nur ansatzweise verstanden.

#### 1.1.4 MÖGLICHKEITEN DER ERFASSUNG ZEREBRALER HÄMODYNAMISCHER PARAMETER

Zur Erfassung von Parametern der zerebralen Hämodynamik existieren verschiedenste Methoden. Die meisten davon befassen sich nicht mit der Messung von globalen Werten wie totalem zerebralem Blutfluss (TCBF) oder Flussraten durch bestimmte Gefäße. Aufgrund der großen klinischen Relevanz konzentrieren sie sich stattdessen auf den regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF), die Funktionstüchtigkeit der zerebralen Autoregulation oder Stoffwechselprozesse wie Glucoseutilisation oder Sauerstoffausschöpfung.[43, 61, 128, 137] Viele davon basieren auf der Technik der Indikator-Dilution. Sie verwenden entweder frei zwischen den Kompartimenten diffundierende Tracer wie radioaktive Marker oder Inertgase oder sogenannte "blood pool tracer", die eine intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können (z.B. Röntgen- oder MR-Kontrastmittel).[61] Zu diesen Methoden gehören die auf klassischen kontrastmittelbasierten CT- oder MR-Angiographien basierenden Techniken, Xenon-Clearance, sXeCT (Kombination von CT mit der Inhalation oder intravenösen Gabe von Xenon), Positronen-Emissions-Tomographie oder Single-Photon-Emissionscomputertomographie (PET bzw. SPECT; Verwendung von mit radioaktiven Substanzen wie  $H_2^{15}O$  bzw. Technetium 99m markierten Tracern).[24, 43, 61] Ohne zusätzliche Substanzen arbeiten diverse MR-Techniken. Dazu gehören Arterial-Spin-Labeling (pulsed ASL, continuous ASL, pseudocontinuous ASL, vessel-selective ASL), vascular-space-occupancy (VASO), quantitative-STAR-labeling-of-arterial-regions (QUASAR), MRI-with-modulation-of-tissue-and-vessel (MOTIVE), venous-refocusing-for-volume-estimation (VERVE), blood-oxygenation-level-dependent MRI (BOLD) und T2-relaxation-under-spin-tagging (TRUST).[43] Laser-Doppler-Flowmetry (LDF) ist eine invasive, auf dem Doppler-Effekt basierende Technik zur kontinuierlichen Messung relativer Veränderungen der lokalen Hirndurchblutung.[24] Im operativen Setting wird zur Überwachung der zerebralen Sauerstoffversorgung die Nahinfrarotspektroskopie und die Messung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung verwendet.[89] Bei der Thermodilution wird die Fähigkeit des Hirngewebes zur Konduktion und Konvektion von Wärme zur minimalinvasiven kontinuierlichen Messung von regionalen Durchblutungswerten genutzt.[24] Alle diese Techniken haben unterschiedliche Vor- und Nachteile, Anwendungsgebiete und Indikationen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die gängigsten Methoden.

Die ultraschallbasierten Techniken der (transkraniellen) Doppler- und Duplexsonographie gehören zu den gebräuchlichsten Verfahren bei der Untersuchung von Flüssen in hirnversorgenden Gefäßen.[40] Vorteile sind die fehlende Invasivität, leichte Wiederholbarkeit und Durchführbarkeit. Nachteilig wirkt sich die starke Untersucherabhängigkeit aus. Das liegt in der Sensibilität gegenüber dem Winkel zwischen Schallstrahl und betrachteter Flussrichtung begründet und kann in signifikanter Variabilität der Ergebnisse münden.[24] Eine weit verbreitete und ohne Kontrastmittel durchführbare Möglichkeit zur Flussmessung innerhalb von Gefäßen stellt die Phasenkontrastangiographie dar. Sie ist die Grundlage dieser Arbeit und ist in den folgenden Kapiteln ausführlich erläutert.

**Tabelle 2: Zusammenfassung der gängigsten Techniken zur CBF-Messung (modifiziert aus [128])**

Technik	Räumliche Auflösung	Zeitliche Auflösung	Invasiv	Wiederholt	Kontinuierlich	Mapping
Lachgas	Global	> 15 min	Ja	Ja	Nein	Nein
<sup>133</sup> Xe-Clearance	Regional	> 15 min	Ja	Ja	Nein	Nein
Transkranielle Doppler-Sonographie	Einzelgefäß	10 ms	Nein	Ja	Ja	Nein
Transkranielle Farbkodierte Sonographie	Einzelgefäß	Beat-by-beat	Nein	Ja	Nein	Nein
Nahinfrarotspektroskopie	Global	> 4 s	Nein	Ja	Nein	Nein
PET	6 mm	Ca. 30 s	Ja	Ja	Nein	Ja
SPECT	20 mm	Ca. 2 min	Ja	Ja	Nein	Ja
Funktionelles MRI	1-3 mm	5-8 s	Nein	Ja	Nein	Ja

## 1.2 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE IN DIESER ARBEIT

Für diese Studie war es notwendig, neben qualitativen und global-quantitativen hämodynamischen Parametern auch detaillierte anatomische Informationen zu gewinnen, nämlich die jeweilige exakte Kopf-Hals-Position in Bezug auf den restlichen Körper zum Zeitpunkt jeder Flussmessung (siehe hierzu auch das Kapitel "Ziele der Arbeit"). Die Möglichkeit, all diese Daten in einer Untersuchung zu erheben, macht die Magnetresonanztomographie zur idealen Modalität für das vorliegende Studiendesign. Die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie an sich und der verwendeten Sequenztypen werden im Folgenden behandelt.

### 1.2.1 GRUNDLAGEN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

Das bildgebende Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) basiert auf dem physikalischen Phänomen der Kernresonanz (NMR), das Wechselwirkungen von Atomkernen innerhalb eines konstanten Magnetfeldes mit elektromagnetischen Wechselfeldern beschreibt. [133] Es beruht vor allem auf zwei in diesem Zusammenhang relevanten Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl. Sie weisen im Grundzustand einen eigenen Gesamtdrehimpuls (Spin, Abbildung 1 aus [179]) auf, die Drehimpulse der einzelnen Nukleonen heben sich also nicht gegeneinander auf. Die Atomkerne verhalten sich ähnlich wie ein Kreisel, der aufgrund seiner rotierenden Masse einen Drehimpuls besitzt und daher die räumliche Lage seiner Rotationsachse aufrecht erhält. Außerdem wird durch die rotierende positive Ladung ein magnetisches Dipolmoment  $m$  (Abbildung 1 aus [179]) induziert, vergleichbar mit kleinen Stabmagneten.[76, 133, 143, 176] Unter normalen Umständen ist die räumliche Orientierung dieser Dipolmomente zufällig verteilt und sie heben sich in Summe gegenseitig auf. Legt man nun ein ausreichend starkes konstantes äußeres Magnetfeld  $B_0$  an, richten sich die Dipole entlang der Hauptachse dieses Magnetfeldes aus. Dabei können sie entweder eine antiparallele oder eine parallele Ausrichtung einnehmen. Letztere ist energetisch geringfügig günstiger und wird daher von einer kleinen Mehrheit eingenommen. Aus der Summe der einzelnen Magnetvektoren entsteht eine Longitudinalmagnetisierung  $M_z$  in Richtung des Hauptmagnetfeldes  $B_0$ , die umso stärker ausfällt, je stärker  $B_0$  ist (Abbildung 2, aus [96]).[98, 133, 143]

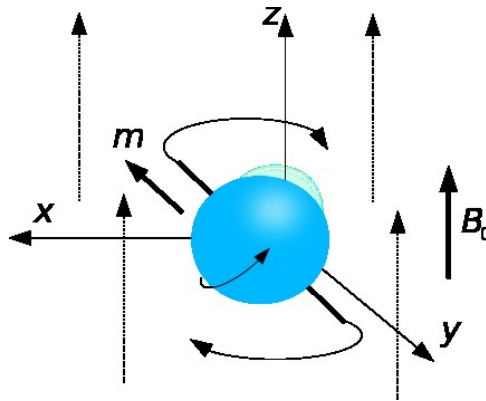


Abbildung 1: Spin, magnetisches Dipolmoment  $m$  und Präzession eines Protons im Magnetfeld  $B_0$  (aus [179])

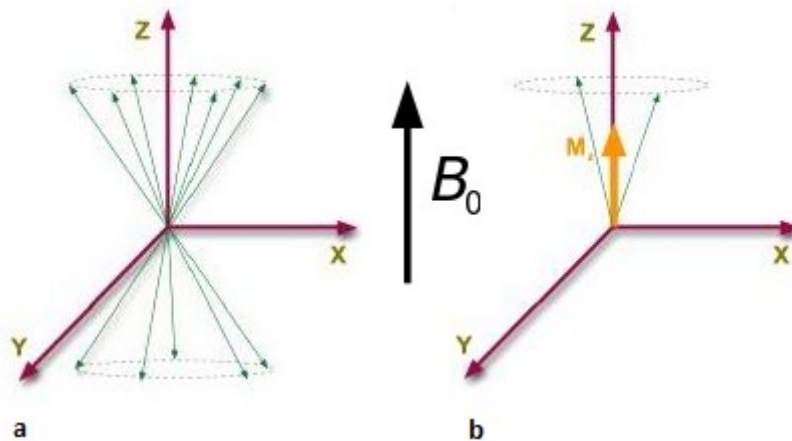


Abbildung 2: a) Parallele und antiparallele Ausrichtung der präzedierenden Dipolmomente im Magnetfeld  $B_0$  b) Magnetischer Summenvektor  $M_z$  (aus [96])

Dabei haben die Spins die Bestrebung, ihre ursprüngliche räumliche Orientierung beizubehalten (s.o.). Werden sie durch das äußere Magnetfeld in eine bestimmte Richtung gezwungen, führen sie daher eine ausweichende Präzessionsbewegung in Form einer torkelnden Drehung der Spinachse um die Achse des externen Magnetfeldes durch (siehe Abbildung 1 aus [179] und Abbildung 2 aus [96]). Die Präzession erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmor-Frequenz  $\omega_0$ , die proportional zur Feldstärke des umgebenden Magnetfeldes  $B_0$  ist und mit der Larmorgleichung beschrieben wird [133, 143, 176]:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

( $\gamma$ : sogenannte gyromagnetische Konstante, für Protonen 42,58 MHz/T, die Larmor-Frequenz beträgt hier etwa 1 kHz im Erdmagnetfeld und 63,9 MHz bei 1,5 T) [75, 76].

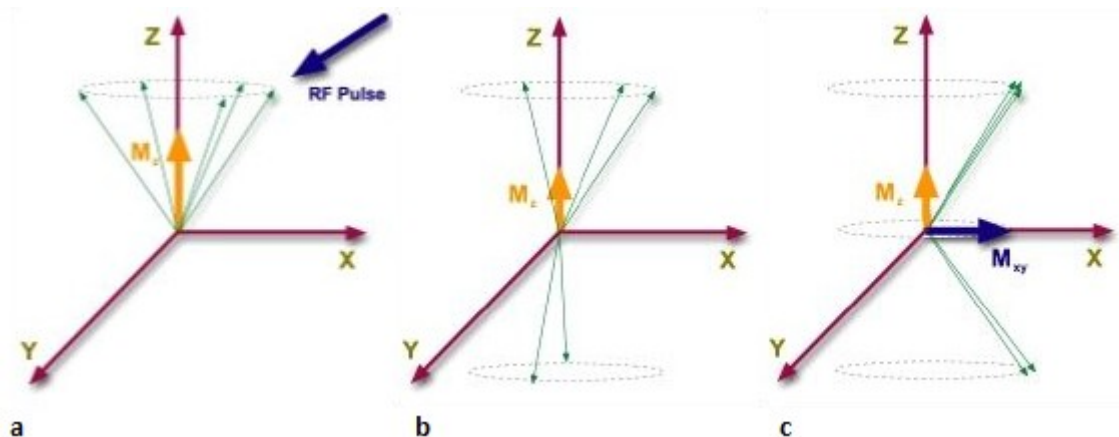
Die oben genannte Longitudinalmagnetisierung kann nicht direkt gemessen werden, da sie gleichsinnig und parallel zu dem externen Magnetfeld verläuft. Um eine Messung zu ermöglichen, wird von einer externen Sendespule ein elektromagnetischer Hochfrequenz-(HF)-Impuls gesendet, der Energie mit den präzedierenden Atomkernen austauschen und diese vom energetisch niedrigeren parallelen  $E_1$  in den energetisch höheren antiparallelen Zustand  $E_2$  überführen kann. [133, 143, 176] Dafür muss ein

Energiepaket übertragen werden, dass genau der Energiedifferenz  $\Delta E$  der beiden Zustände entspricht. Erfüllt wird diese sogenannte Resonanzbedingung durch einen HF-Impuls der Energie

$$E_{\text{Impuls}} = hf_{\text{Impuls}} = hf_{\text{Larmor}} = \frac{h\omega_0}{2\pi} = \frac{h\gamma B_0}{2\pi},$$

dessen Frequenz also genau der Larmor-Frequenz entspricht ( $h$ : Plancksches Wirkungsquantum,  $f$ : Frequenz).[54, 75] Je nachdem wie viele Kerne bzw. magnetische Dipole durch einen HF-Impuls in den antiparallelen Zustand überführt werden, führt dies dazu, dass der Summenvektor (die Longitudinalmagnetisierung  $M_z$ ) kleiner, ausgelöscht oder umgekehrt wird (Abbildung 3 a/b aus [96]).[133, 143]

Zudem synchronisiert die elektromagnetische Welle die präzedierenden Kerne und versetzt sie somit in Phasenkohärenz. Folglich heben sich die Vektorkomponenten in der XY-Ebene nicht mehr gegenseitig auf und es entsteht eine Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  (Abbildung 3 c aus [96]). Der einfachste Fall ist ein sogenannter 90°-Impuls, der die Longitudinalmagnetisierung  $M_z$  vollständig aufhebt. Es verbleibt nur noch die transversale Komponente  $M_{xy}$ , der Summenvektor ist um 90° umgeklappt worden. Der in der XY-Ebene schwingende bzw. rotierende Vektor induziert in der Empfangsspule eine Wechselspannung, deren Frequenz der Larmorfrequenz entspricht. Sie ist das eigentliche MR-Signal und wird mittels Verstärkern und Rechnersystemen in Bilder umgewandelt.[133, 143]



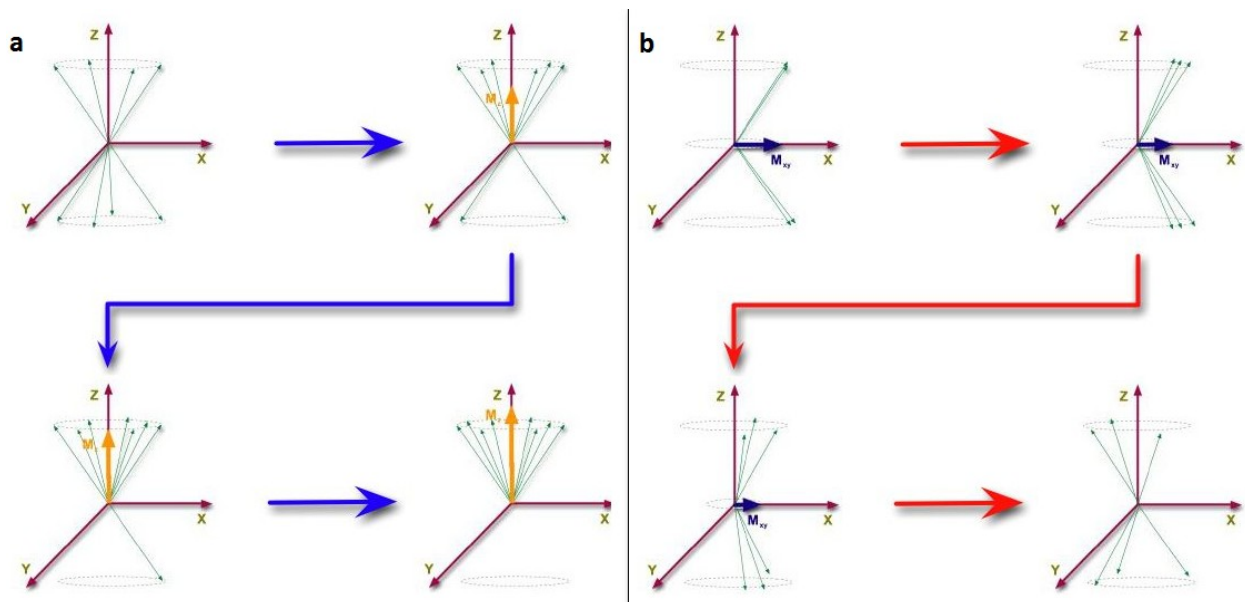
**Abbildung 3: a) Ausgangszustand b) Reduktion der Longitudinalmagnetisierung durch den HF-Impuls c) Synchronisierung, Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  (aus [96])**

Nach Abschalten der Impulsquelle schwindet das MR-Signal durch zwei gleichzeitig ablaufende voneinander unabhängige Prozesse, aufgrund derer der Ausgangszustand wieder erreicht wird: T1-Relaxation (longitudinale Relaxation) und T2-Relaxation (transversale Relaxation). Bei der T1-Relaxation (Abbildung 4 a aus [96]) geben die angeregten Kerne die zuvor aufgenommene Energie Schritt für Schritt an ihre Umgebung ab (daher auch Spin-Gitter-Relaxation) und kippen dadurch wieder in ihre energetisch niedrigere parallele Ausgangsposition zurück. Dadurch baut sich der Summenvektor der Longitudinalmagnetisierung  $M_z$  langsam wieder auf. Dieser Vorgang wird beschrieben durch die Zeitkonstante T1.[20, 76, 133, 143] Sie ist definiert als die Zeit, nach deren Ablauf 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht sind und bestimmt, wie schnell sich die Spins von einer Anregung erholen und wieder anregbar werden. Beeinflusst wird sie durch innere Molekülbewegungen und die Stärke des externen Magnetfeldes. Sie beträgt 300 bis 3000 ms.[133, 134, 176] Die T2-Relaxation (Abbildung 4 b aus [96]) erfolgt nicht durch eine Energieabgabe an die Umgebung (das Gitter). Durch lokale, schnell fluktuierende Magnetfeldänderung infolge wechselseitiger

Beeinflussung benachbarter Spins ändern sich auf Basis der Larmorbeziehung die Präzessionsfrequenzen der einzelnen Kerne. Sie geraten außer Phase und die Transversalmagnetisierung nimmt ab. Es handelt sich um eine reine Spin-Spin-Interaktion mit zeitlich variierender stochastischer Natur, daher wird dieser Vorgang auch Spin-Spin-Relaxation genannt. Die Zeitkonstante T2 ist definiert als die Zeit, nach der die Transversalmagnetisierung auf 37% des Ausgangswertes gefallen ist. Sie ist mit 30 bis 150 ms deutlich kürzer als T1 und weitgehend unabhängig von der Magnetfeldstärke.[98, 133, 143, 176] Des weiteren gibt es Einflüsse durch zeitlich konstante Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes (entstehend durch variierende Suszeptibilität des Gewebes oder geräteassoziierte Magnetfeldimperfectionen), die ebenfalls eine Dephasierung zur Folge haben, beschrieben durch T2'. Beide Vorgänge führen zu einem raschen Verlust des MR-Signals (free induction decay), charakterisiert durch T2\*, wobei

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2'} + \frac{1}{T2}$$

und T2\* viel kürzer als T2 alleine sind. Die T1-Relaxation hat auf den Signalzerfall wegen der längeren Dauer nur geringen Einfluss.[98, 133, 143, 176]



**Abbildung 4: a) Schematische Darstellung der T1-Relaxation b) Schematische Darstellung der T2-Relaxation und T2\*-Relaxation (aus[96])**

T1- und T2-Werte unterscheiden sich für unterschiedliche Gewebe teils beträchtlich und haben neben der Protonendichte (der Anzahl an beeinflussbaren Kernen pro Volumeneinheit, vergleichbar mit dem Signalmaximum) erheblichen Einfluss auf die Gewebekontrastierung und -beurteilbarkeit. Je nachdem, auf welchem Parameter das Hauptaugenmerk liegt, spricht man von T1-, T2- oder Protonen-gewichteten Bildern. Die Wichtung wird erreicht durch die Anpassung von Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE). [133, 143, 176]

TR ist die Zeit zwischen zwei Anregungen derselben Schicht und beeinflusst den T1-Kontrast. Je länger sie ist, desto mehr Zeit haben die Spins, wieder in ihre Ausgangsposition zurückzukehren und desto mehr Längsmagnetisierung steht für eine erneute Auslenkung zur Verfügung. Gewebe mit langer T1 erzeugen bei kurzer TR (<600ms) dementsprechend ein schwächeres Signal als umliegendes Gewebe mit kurzer T1, da sich Mz in geringerem Maße erholen kann. In diesem Fall (kurze TR) ist also der

Kontrast hoch, die Bilder sind T1-gewichtet. Bei langer TR ( $>1500\text{ms}$ ) fehlt dieser Effekt, die Sequenz ist nicht/wenig T1-gewichtet. [76, 133, 134, 143, 176]

TE bestimmt den T2-Kontrast, sie entspricht der Zeit zwischen Anregung und Abgreifen des Signals. Vereinfacht gesagt (für genauere Ausführung siehe Kapitel Gradienten-Echo-Sequenzen) hat bei kurzer TE ( $<30\text{ms}$ ) die T2-Relaxation in benachbarten Geweben erst geringe Dephasierung bewirkt, die Unterschiede in ihrer Signalintensität sind daher gering (geringe T2-Wichtung). Wird eine längere TE gewählt ( $>60\text{ms}$ ), sind die Unterschiede in der Dephasierung und damit in der Signalintensität stärker ausgeprägt, es entsteht ein hoher T2-Kontrast (starke T2-Wichtung). [76, 133, 134, 143, 176] Erfolgt eine Untersuchung mit langer TR (geringe T1-Wichtung) und kurzer TE (geringe T2-Wichtung), wird das empfangene Signal in erster Linie durch die Protonendichte bestimmt (PD-Wichtung). [76, 133, 134, 143, 176]

Weitere Möglichkeiten der Bildbeeinflussung sind Pulswinkel, Vorsättigung und Magnetisierungstransfer, auf die aber in diesem Rahmen nicht ausführlich eingegangen werden kann. Durch Verringerung des Pulswinkels (flip angle), also des Auslenkungsgrades des Summenvektors in die XY-Ebene, kann auf Kosten der Gesamtsignalstärke vermieden werden, dass sich bei kurzer TR nach einer Anregung zu wenig Längsmagnetisierung für eine erneute Auslenkung wiederaufbaut (=Sättigung). [133, 134, 143, 176] Vorsättigung bezeichnet die Anwendung eines  $90^\circ$ - oder  $180^\circ$ -Impulses auf die gewählte Schicht vor Beginn der Messung, wodurch der T1-Kontrast verstärkt werden kann. Magnetisierungstransfer tritt auf zwischen frei beweglichen Protonen (z.B. in Flüssigkeiten) und Protonen, die in Makromolekülen gebunden und somit weniger beweglich sind. Daher besitzen sie ein breiteres Spektrum an Larmor-Frequenzen. Letztere können wegen sehr kurzen T1-Werten nicht direkt sichtbar gemacht werden. Sie werden durch einen HF-Impuls mit etwas verschobenem Frequenzspektrum angeregt, was zur Sättigung ihrer Magnetisierung führt. Diese Sättigung überträgt sich auf nahegelegene freie Protonen und bewirkt einen Signalabfall. Dieser indirekte Effekt des Magnetisierungstransfers kann gemessen werden (magnetization transfer contrast, MTC). [133, 134, 143, 176]

Die MRT ist ein Schnittbildverfahren, bei dem dreidimensionale Information in Form einer zweidimensionalen Matrix, einem Raster bestehend aus Zeilen (X-Richtung) und Spalten (Y-Richtung) von Pixeln, dargestellt wird. Jedes Pixel enthält Informationen über die Signalintensität des zugeordneten Volumenelements (Voxel), dessen Größe die räumliche Auflösung des Bildes festlegt. [70, 133] Um aus dem gesamten ankommenden Signal Informationen über die einzelnen Voxel zu berechnen, ist eine eindeutige Ortskodierung erforderlich, für die man sich die Abhängigkeit der Larmorfrequenz von der jeweiligen Magnetfeldstärke zu Nutze macht. Mit Hilfe von sogenannten Gradientenspulen können dem externen Magnetfeld  $B_0$  in jeder Raumrichtung Magnetfeldgradienten unterschiedlichster Stärke und Dauer (Schichtselektionsgradient, Phasenkodiergradient, Frequenzkodiergradient, in dieser Reihenfolge) überlagert werden. [133, 143, 176] Der Schichtselektionsgradient, der nur während des HF-Impulses eingeschaltet ist, bewirkt einen fließenden Anstieg der Larmorfrequenzen entlang der Z-Richtung. Ein HF-Impuls eines bestimmten Frequenzspektrums kann demzufolge nur noch die Atomkerne einer gewählten Schicht anregen, wobei die Schichtdicke durch die Gradientenstärke und die Schichtposition durch das Frequenzspektrum des HF-Impulses bestimmt wird. [133, 143, 176] Auskunft über die X-Richtung der gewählten Schicht wird über den Frequenzkodiergradienten gewonnen, der wie der Schichtselektionsgradient eine Änderung der Präzessionsfrequenzen entlang des Gradienten hervorruft. Das Frequenzspektrum des gemessenen MR-Signals einer gewählten Schicht wird einer Fourier-Transformation (Frequenzspektrumsanalyse,



entlang der Frequenzrichtung) unterzogen und gibt so Informationen über die Spalten der Bildmatrix. [69, 133, 143, 176] Um die Zeilen der Bildmatrix auszulesen, wird unmittelbar nach der Anregung ein Phasenkodiergradient von kurzer Dauer in Y-Richtung überlagert. Er verursacht über eine kurzfristige gradientenabhängige Änderung der Präzessionsfrequenz, was nach seiner Abschaltung in einer Phasenverschiebung der bereits angeregten Spins entlang des Gradienten resultiert. Die Phasen kann man jedoch nicht ohne weiteres einer Frequenzspektrumsanalyse unterziehen, da alle Spins in dieser Richtung die gleiche Frequenz haben. Allerdings bergen Phase und Frequenz formal bis auf den Faktor  $2\pi$  identische Informationen ( $f = \frac{1}{t} = \frac{\omega}{2\pi} = \frac{\Delta\varphi}{2\pi\Delta t}$ ), sodass bei mehrfacher Wiederholung der Messung unter jeweils unterschiedlicher Phasenkodierung mit Hilfe einer zweiten Fourier-Transformation (entlang der Phasenrichtung) die Ortsinformation rekonstruiert werden kann. [133, 143, 176]

Soll statt einer einzigen Schicht ein ganzes Volumen angeregt werden, wird noch Auskunft über die Z-Richtung benötigt. Diese wird ebenfalls über Phasenkodierung mittels eines Z-Gradienten und Fourier-Transformationen nach wiederholten Messungen gewonnen.[133, 143, 176]

Um ein bestimmtes Gewebe oder Areal möglichst gut darstellen zu können, ist es wichtig, es von störendem Bildrauschen abgrenzen zu können. Je stärker ein empfangenes Signal sich von umgebendem Rauschsignal abhebt, d.h. je größer das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise-ratio; SNR) ist, desto schärfer ist das erhaltene Bild. Das SNR ist definiert als Quotient aus Signalintensität einer interessierenden Fläche (region of interest; ROI) und der Standardabweichung der Signalintensität einer Fläche außerhalb des abgebildeten Körperteils oder Gegenstands.[134] Tabelle 3 (aus [176]) gibt einen kurzen Überblick über Determinanten des SNR und Faktoren, über die es bei der Datenerhebung beeinflusst werden kann. [133, 143, 176]

**Tabelle 3: Effekte verschiedener Bild- und Sequenzparameter auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (aus [176])**

Parameter	SNR-Effekt
Schichtdicke ↑	↑
FOV "field of view" ↑	↑
FOV in Phasenrichtung (rectangular FOV) ↓	↓
TR ↑	↑
TE ↑	↓
Matrixgröße in Frequenzrichtung ↑	↓
Matrixgröße in Phasenrichtung ↑	↓
Anzahl der Signalmessungen ↑	↑
Magnetfeldstärke ↑	↑
Bandbreite bei Frequenzkodierung ↑	↓
Einsatz lokaler Spulen	↑
Partial-Fourier-Technik	↓
Fractional-Echotechnik	↓
Parallele Bildgebung	↓

Das diagnostische Potential der MRT beruht neben der hohen räumlichen Auflösung vor allem auf dem hohen darstellbaren Gewebekontrast, wodurch selbst ohne Kontrastmittel unterschiedliche Gewebetypen exzellent unterschieden werden können. Da Wasser (H<sub>2</sub>O) das häufigste Molekül des menschlichen Körpers ist, spielen Wasserstoffkerne (<sup>1</sup>H, Protonen) im klinischen Zusammenhang die

größte Rolle. Prinzipiell besteht aber die Möglichkeit, auch andere Kerne zu untersuchen, z.B. Fluor ( $^{19}\text{F}$ ). [20, 76, 133, 143, 176]

### 1.2.2 GRADIENTEN-ECHO-SEQUENZEN

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, Kontrast und Signalverhalten über oben genannte Parameter (TR, TE, Pulswinkel etc.) und unterschiedlichste Kombinationen von HF-Impulsen mit Gradienten zu beeinflussen. Daraus ergeben sich verschiedene Sequenz-Gruppen, beispielsweise Spin-Echo(SE)-Sequenzen oder Partial-Saturation-/Saturation-Recovery- oder Inversion-Recovery Sequenzen. Eine klinisch bedeutende Gruppe sind die Gradienten-Echo(GRE)-Sequenzen. Da sie die Grundlage der meisten in dieser Arbeit verwendeten Sequenzen darstellen, soll hier kurz auf sie eingegangen werden und eine grobe Abgrenzung zu den Spin-Echo-Sequenzen erfolgen.

**Spin-Echo-Sequenzen** verwenden zur Anregung den oben beschriebenen  $90^\circ$ -Impuls (Abbildung 5 aus [98]). Daraufhin sind die Spins  $T_2$ - und  $T_2'$ -Effekten ausgesetzt und weichen zunehmend in ihren Phasen voneinander ab, das MR-Signal schwindet schnell. Um diesen Prozess zu verlangsamen, wird nach der halben Echozeit ( $TE/2$ ) ein  $180^\circ$ -Impuls (Refokussierungsimpuls) gesendet, der die Magnetisierung invertiert und die Rotationsrichtung der Spins umkehrt. Auf diese Art und Weise wird erreicht, dass alle zeitlich konstanten (statischen) Magnetfeldinhomogenitäten ( $T_2'$ ) noch einmal in umgekehrter Richtung durchlaufen werden und ihre Einflüsse auf die präzedierenden Spins somit neutralisiert werden: Nach der vollen Echozeit TE befinden sich die Spins wieder weitgehend in Phase, es kommt zum Echo (=Spinecho, durch HF-Refokussierung), bei dem das Signal ein zweites Maximum erreicht. Bei der Spin-Echo-Bildgebung wird der Abfall der Signalstärke also durch die verbleibenden zeitlich inkonstanten und deswegen nicht umkehrbaren  $T_2$ -Effekte bestimmt. Die Stärke dieser Methode liegt in der Robustheit gegenüber statischen Einflüssen, resultierend in einer guten Bildqualität. Nachteil ist die lange Messdauer infolge der zeit- und energieintensiven HF-Impulse und dadurch auch eine hohe Empfindlichkeit für Bewegungsartefakte.[64, 69, 98, 143, 176]

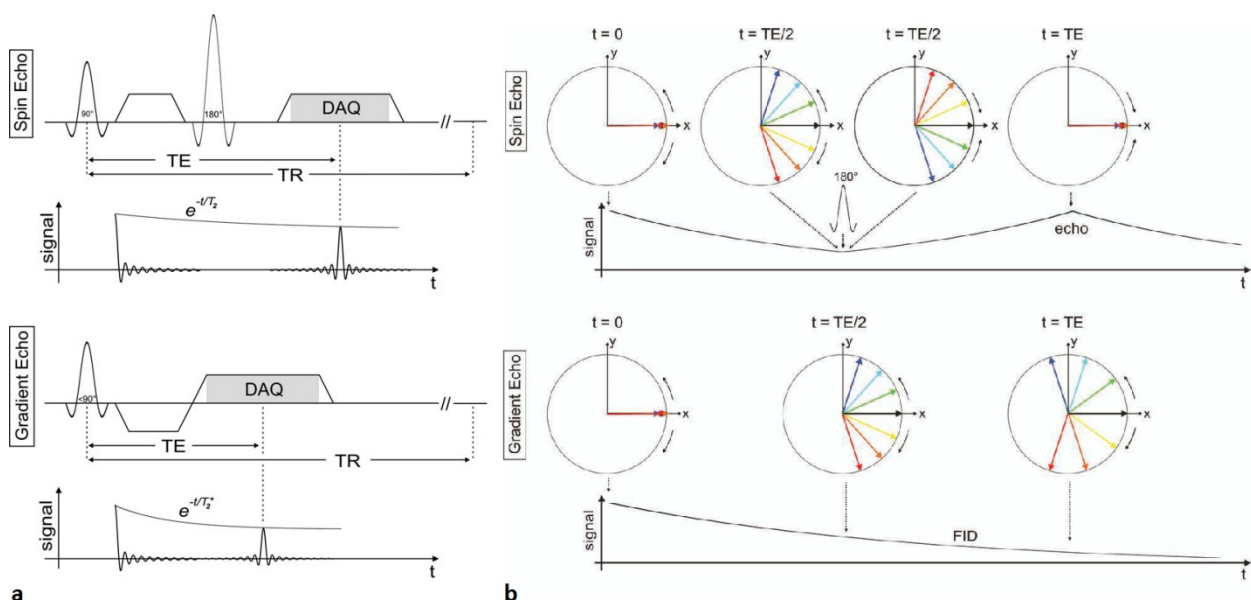


Abbildung 5: a) schematischer Sequenzaufbau (DAQ: Data Akquisition); b) Echoerzeugung (aus Markl M. and Leupold J., *Gradient echo imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2012. 35(6): p. 1274-1289 [98], mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, © 2012 Wiley Periodicals, Inc.)

Bei der **Gradienten-Echo-Bildgebung** wird auf den zweiten HF-Impuls für die Erzeugung eines Echos verzichtet. Stattdessen nutzt man hierfür nur die Gradientenspulen. Dazu wird nach der HF-Anregung (welche meist durch einen Impuls mit Pulswinkel  $<90^\circ$  geschieht) der Frequenzkodiergradient zunächst mit negativer Polarität eingeschaltet, was eine Dephasierung der Spins bewirkt. Daraufhin wird die Polarität umgekehrt, wodurch die vorige Dephasierung wieder rückgängig gemacht wird. Das Ergebnis ist ebenfalls ein Echo, das sogenannte Gradientenecho (durch Gradientenrefokussierung, vgl. Spinecho). Im Unterschied zur SE-Technik werden dabei allerdings externe Magnetfeldinhomogenitäten oder Suszeptibilitätsunterschiede nicht ausgeglichen und beeinflussen daher Signal und Kontrast. Allein die Phasenshifts infolge des Gradienten selbst werden aufgehoben. Für die Bilderzeugung wird direkt das Signal des "free induction decay" (FID) nach HF-Anregung verwendet, die Zeitkonstante ist in diesem Fall nicht  $T_2$  (wie bei SE), sondern das wesentlich kürzere  $T_2^*$  (daher werden die Echozeiten auch wesentlich kürzer gewählt).[64, 98, 143, 176] Es sei hinzugefügt, dass die Echoerzeugung aus Gründen der Bildqualität überhaupt erst notwendig wird, denn die symmetrische Form des Echos ist förderlich für die Fourier-Transformation. Die Auslesung des reinen FID mit exponentiellem Signalverlust anhand eines Frequenzkodiergradienten ohne vorherige Dephasierung würde eine Beeinträchtigung der Bildqualität nach sich ziehen.[98]

MR-Sequenzen bestehen aus einer bestimmten Abfolge von HF-Impulsen und Gradientenschaltungen, die im Rahmen einer Messung vielfach wiederholt werden. Signalintensität und Kontrastverhalten werden maßgeblich durch das Verhältnis aus Sequenzzeiten (TR, TE) und Gewebeparametern ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$  etc.) beeinflusst (vgl. auch oben: Wichtungen). Bei langer TR besteht für alle Spins genügend Zeit, nach HF-Anregung wieder vollständig zu relaxieren und die volle Longitudinalmagnetisierung wieder zu erreichen, die dann für eine erneute Auslenkung zur Verfügung steht. Allerdings besteht der große Vorteil der GRE-Technik im Wegfallen der zeitintensiven  $180^\circ$ -Impulse, was eine schnellere Form der Bildgebung mit kürzeren TR ermöglicht. Für TR ungefähr  $2 \times T_1$  oder weniger (TR dabei immer noch  $\gg T_2$ , sog. Basic GRE Imaging,  $T_1$ -gewichtet, siehe Abbildung 6 aus [98]) bedeutet das eine inkomplette  $T_1$ -Relaxation bei vollständiger Rückbildung der Transversalmagnetisierung. Nach einigen Sequenzwiederholungen stellt sich eine Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{ss}$  ("steady state") ein.  $M_{ss}$  legt die im Gleichgewichtszustand für HF-Auslenkung maximal zur Verfügung stehende Longitudinalmagnetisierung und infolge dessen auch die erreichbare Signalintensität fest. Sie wird durch die Ernst-Gleichung beschrieben (wobei  $\alpha$  = Pulswinkel):

$$M_{ss} = M_0 \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - e^{-TR/T_1} \cos \alpha}$$

Die Signalintensität wird folglich bestimmt durch das Verhältnis aus TR zu  $T_1$  und dem Pulswinkel, der deswegen bei der GRE-Bildgebung in der Regel  $<90^\circ$  gewählt wird.[56, 64, 69, 98]

Abbildung 6: Ausbildung eines steady state bei Basic GRE Imaging mit  $TR \gg T2$  (aus Markl M. and Leupold J., Gradient echo imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2012. 35(6): p. 1274-1289 [98], mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, © 2012 Wiley Periodicals, Inc.)

Wird TR weiter verringert bis auf  $TR \ll T1$  und  $< T2$  (sog. Fast GRE Imaging) besteht auch für die Transversalrelaxation nicht mehr genügend Zeit und die nach Ablauf von TR noch vorhandene Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  trägt ebenfalls zur Ausbildung eines steady state bei, der auf komplexe Weise von Pulswinkel, T1, TR und T2 abhängt. Abhängig davon, wie mit der residualen Transversalmagnetisierung umgegangen wird, unterscheidet man grundsätzlich mehrere Arten von Fast GRE Imaging, deren genaue Spezifikationen, Nomenklatur, Signal- und Kontrastverhalten, Signal-zu-Rauschverhältnis, Artefaktanfälligkeit für verschiedene Einflussfaktoren wie Fluss/Bewegung etc. extrem vielschichtig sind.[98] Im Folgenden sollen die grundsätzlichen Möglichkeiten des Umgangs mit der residualen Transversalmagnetisierung beleuchtet werden.

**Balanced-steady-state-free-precession (bSSFP)-Sequenzen** haben zum Ziel, die Transversalmagnetisierung für den nächsten Sequenzabschnitt zu erhalten und damit gewissermaßen zu recyceln. Das wird erreicht durch balancierte Gradienten, deren durchschnittliche Gradientenfläche über eine TR in jeder Richtung Null ist (Abbildung 7 a aus [64]). Sie verwenden keine Spoiler-Gradienten. Die kommerziellen Anbieter vertreiben diese Sequenzen unter Namen wie TrueFISP, FIESTA, Balanced-FFE, BASG oder True SSFP.[20, 64, 98]

**Gradient-spoiled-Sequenzen** (FE, FFE, GRASS, GRE, FISP, FAST etc.) haben einen Spoiler-Gradienten gegen Ende von TR, der die Transversalmagnetisierungen der Spins innerhalb eines Voxels mittelt und dadurch Signalvariationen infolge sogenannter Off-Resonanz-Effekte vermeidet. Die gemittelte Gradientenfläche ist hierbei nicht Null (Abbildung 7 b aus [64]).[64, 98]

**Reversed-gradient-spoiled-Sequenzen** (CE-FAST, SSFP, T2-FFE, PSIF, SSFP-echo etc.) arbeiten ähnlich, allerdings befindet sich der Spoilergradient hier am Beginn der Sequenzfolge, mit infolge dessen unter anderem veränderter Wichtung (Abbildung 7 c aus [64]).[64, 98]

**Fast-acquisition-double-echo (FADE)-** oder **double-echo-at-steady-state(DESS)-Sequenzen** stellen eine Mischung der beiden zuvor genannten Formen dar, indem der Spoilergradient in der Mitte der Sequenz gelegen ist (Abbildung 7 d aus [64]).[64]

Ein klinisch wichtiger Sequenztyp sind auch die **RF-spoiled-Sequenzen**. Eine solche wurde in dieser Arbeit für die Akquisition der HWS-Bilder genutzt. Dieser Typ arbeitet mit Spoilergradienten am Ende der Sequenzfolge (und ähnelt daher einer gradient-spoiled-Sequenz, siehe Abbildung 7 b aus [64]).[64] Zusätzlich wird die Phase des anregenden HF-Impulses quadratisch verändert, mit dem Ziel, die residuale Transversalmagnetisierung zu zerstören. Die Phase des n-ten HF-Impulses ist dabei

$$\Phi(n) = \frac{n(n-1)\omega}{2}$$

mit konstantem  $\omega$ . Der Begriff Phase nimmt hier Bezug auf die Richtung der Auslenkung der Longitudinalmagnetisierung in Bezug zur XY-Ebene. Auf diese Weise wird erreicht, dass die Signalintensität wie beim Basic GRE Imaging durch die Ernst-Gleichung beschrieben werden kann und demzufolge eine reine T1-Wichtung erreicht werden kann. Das steht im Gegensatz zu den zuvor genannten Möglichkeiten des Fast GRE Imaging, die immer auch eine gewissen T2-Abhängigkeit aufweisen.[98]

Kommerzielle Namen solcher Sequenzen sind beispielsweise FLASH, SPGR oder T1-FFE. HF-gespoilte Bildgebung spielt eine große Rolle dort, wo Daten schnell mit T1-Kontrast erhoben werden müssen, beispielsweise bei der kontrastmittelgestützten MR-Angiographie oder bei der Perfusionsbildgebung.[20, 64, 69, 98, 176]

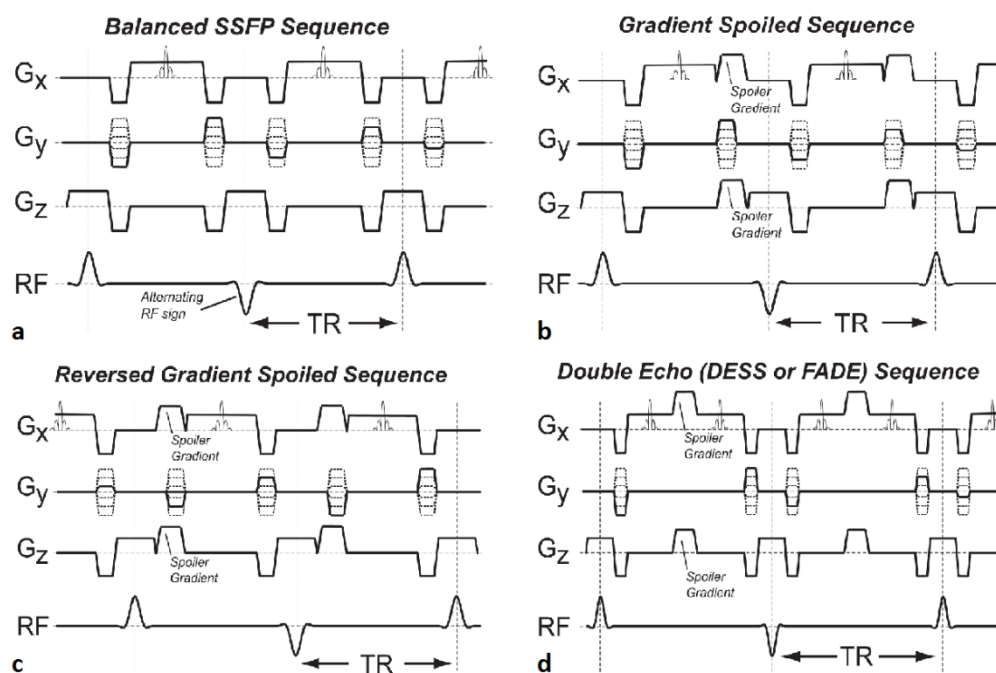


Abbildung 7: Methoden des Fast GRE Imaging (aus Hargreaves B.A., *Rapid gradient-echo imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2012. 36(6): p. 1300-1313 [64], mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, © 2012 Wiley-Liss, Inc.)

### 1.2.3 PHASENKONTRASTBILDGEBUNG

Die Phasenkontrastangiographie (PCA) ist eine MR-Technik zur Erhebung quantitativer Informationen bezüglich des Blutflusses. Sie ermöglicht neben rein anatomischer Gefäßdarstellung die Ermittlung von Flussgeschwindigkeiten, -richtungen, -volumina und -profilen, ohne dass dabei Kontrastmittel mit den damit verbundenen Risiken verwendet werden muss.[44, 88, 95, 133] Grundlage sind hierbei gemäß der Larmorgleichung stattfindende flussinduzierte Änderungen der Transversalmagnetisierung, die durch die Bewegung von Spins entlang eines Magnetfeldgradienten entstehen. Diese Effekte finden regelhaft bei der MR-Bildgebung statt, da für die Ortskodierung Gradienten in allen drei Raumrichtungen verwendet werden.[91] Erst durch Phasenkontrast-Sequenzen können sie allerdings für die Gefäßdarstellung nutzbar gemacht werden. Es handelt sich hierbei um spezielle Gradienten-Echo-Sequenzen, die flusssensitiv gemacht werden. Das geschieht mit Hilfe zeitlich zwischen HF-Impulsanregung und Signalaufnahme gelegener und in allen drei Raumrichtungen anlegbarer bipolarer

Gradientenimpulse.[176] Durch die erste Impulshälfte (siehe +A in Abbildung 8, aus [91]) ändern sich die Feldstärken, denen die angeregten Spins in Richtung dieses Gradienten ausgesetzt sind. Damit ändern sich auch deren Larmor-Frequenzen entsprechend. Es kommt zur Verschiebung der Phasen untereinander. Die kurz darauf eingestrahlte zweite Impulshälfte mit umgekehrtem Vorzeichen bewirkt bei ruhenden Spins eine im Betrag exakt gleiche Phasenverschiebung in die entgegengesetzte Richtung, sodass hier der Ausgangszustand wieder erreicht ist. Im Gegensatz dazu erfahren Spins, die sich in dieser Zeit entlang der Gradientenrichtung bewegt haben, eine im Betrag andere Magnetfeldstärke, sodass ihre Rephasierung nicht der vorherigen Dephasierung entspricht. Es resultiert netto eine Phasenverschiebung der bewegten gegenüber den ruhenden Spins, die durch die Gleichung

$$\Phi_v = \gamma \tau A v$$

beschrieben wird ( $\tau$ : zeitlicher Abstand der Gradientenpulse, A: Zeitintegral/Fläche eines Gradientenpulses,  $\gamma$ : gyromagnetische Konstante)(Abbildung 8 aus [91]). Das Ausmaß der Phasenänderung ist demzufolge direkt proportional zur Geschwindigkeit  $v$  der Spins und kann für die Flussquantifizierung benutzt werden.[10, 28, 44, 45, 88, 91, 95, 133, 176]

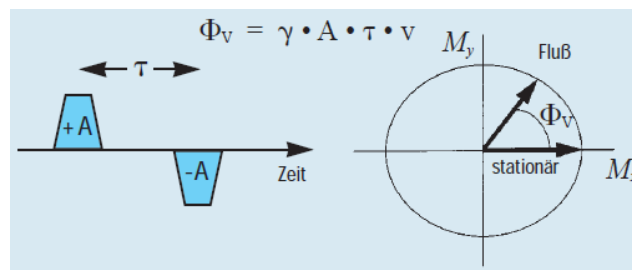


Abbildung 8: Wirkung zweier entgegengesetzter Gradientenpulse auf fließende und stationäre Spins (aus Laub G., Gaa J., and Drobnitzky M. (1998) *Techniken der Magnetresonanztomographie. electromedica 66, 62-70 [91]*, mit freundlicher Genehmigung der Siemens Healthcare GmbH)

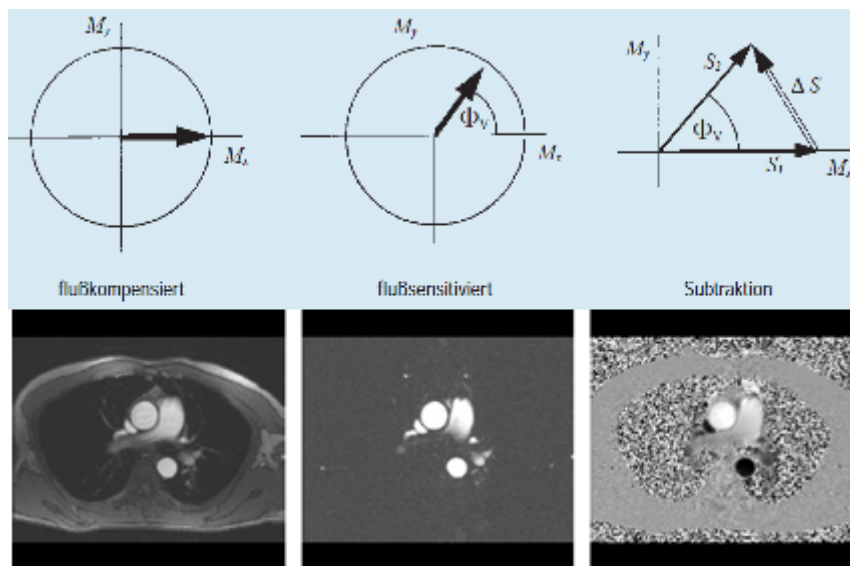


Abbildung 9: Prinzip der Phasenkontrastangiographie am Beispiel der Herzbildgebung: Subtraktion zweier Datensätze mit unterschiedlicher Flusssensitivierung mit zugehörigen Beispielbildern (transversaler Thoraxschnitt) (aus Laub G., Gaa J., and Drobnitzky M. (1998) *Techniken der Magnetresonanztomographie. electromedica 66, 62-70 [91]* und Hendrix A., *Magnete, Fluss und Artefakte, in Grundlagen, Techniken und Anwendungen der Magnetresonanztomographie. 2004, Siemens AG, Medical Solutions: Erlangen. p. 162 [70]*, jeweils mit freundlicher Genehmigung der Siemens Healthcare GmbH)

Um die Phasendifferenz zu ermitteln, wird zusätzlich zum o.g. flusssensitiven Datensatz  $S_2$  ein Referenzdatensatz  $S_1$  aufgenommen. Bei diesem werden die flussinduzierten Phasenverschiebungen durch eine passende Kombination von mehreren (im einfachsten Fall drei) Gradientenimpulspaaren kompensiert, wodurch alle Spins unabhängig von ihrer Bewegung die gleiche Phasenlage besitzen. Anschließend wird eine komplexe Subtraktion beider Datensätze durchgeführt. Das Ergebnis enthält keine anatomische Information mehr, vielmehr repräsentiert jeder Pixel das Differenzsignal  $\Delta S$  der dort gelegenen Spins (Abbildung 9, aus [91] und [70]). Der Betrag des jeweiligen Differenzsignals ist dabei abhängig vom Ausmaß der Phasenverschiebung und somit auch von der mittleren Bewegungsgeschwindigkeit der zugehörigen Spins. Es werden also nur noch bewegte Spins dargestellt. [8, 70, 88, 91, 106, 156, 176]

Das Vorzeichen der Phasenverschiebung spiegelt die Flussrichtung im Verhältnis zur Richtung des flusssensitivierenden Gradienten wider, dargestellt durch verschiedene Grauwerte. [176] Die genaue Farbkodierung ist dabei abhängig vom Gerätehersteller. Beispielsweise stellen MR-Tomographen der Firma Siemens Fluss in positiver Richtung (Phasenlage  $0^\circ$  bis  $+180^\circ$ ) in Form heller Pixel dar, während dunkle Pixel negative Flussrichtung (Phasenlage  $0^\circ$  bis  $-180^\circ$ ) kennzeichnen. Der mittlere Grauwert charakterisiert ruhendes Gewebe ohne Fluss (Abbildung 10 a aus [133]). [70]

Sein Maximum erreicht das Differenzsignal, wenn die beiden Vektoren  $S_1$  und  $S_2$  genau entgegengesetzt sind. Das entspricht einer Phasenverschiebung von genau  $180^\circ$ . Entsprechend ist die zugehörige Bewegungsgeschwindigkeit der Spins im Magnetfeldgradienten die maximal erfassbare Geschwindigkeit. Sie wird Grenzggeschwindigkeit genannt ( $V_{enc}$  = velocity encoding) und kann durch das Sequenzdesign beeinflusst werden, indem die Amplituden der Gradienten variiert werden. Dabei korreliert sie invers mit deren Fläche  $A$  (s.o.), sodass zur Darstellung geringerer Geschwindigkeiten bei gleichbleibender Messzeit höhere Gradientenamplituden benötigt werden. Bei einer beispielhaft vorgegebenen  $V_{enc}$  von 90 cm/s können Flussgeschwindigkeiten von  $\pm 90$  cm/s erfasst werden. Es ist wichtig, die  $V_{enc}$  nach der zu erwartenden maximalen Blutflussgeschwindigkeit im interessierenden Gefäß zu wählen. Denn bei Flussgeschwindigkeiten oberhalb der  $V_{enc}$  (zugehörige Phasenverschiebung  $|>180^\circ|$ ) ergibt sich ein Phasenumschlag. Das ist beispielhaft in Abbildung 11 (aus [70]) dargestellt: Für Phasenverschiebungen von bis zu  $|180^\circ|$  ist das Vorzeichen (=die Flussrichtung) präzise und die erstellten Bilder sind korrekt. Eine Phasenverschiebung von  $+270^\circ$  würde allerdings als  $-90^\circ$  registriert und als Fluss in die entgegengesetzte Richtung fehlgedeutet,  $360^\circ$  würde als  $0^\circ$  erfasst und entsprechend als Gewebe ohne Fluss interpretiert. Ein massiver Messfehler wäre die Folge, im Bild ersichtlich durch falsche Grauwerte (sog. phase aliasing, siehe Abbildung 10 b aus [133]). Eine zu hoch gewählte  $V_{enc}$  wiederum hätte zur Folge, dass das interessierende Flusssignal im Umgebungsrauschen untergeht und nicht registriert wird, ersichtlich aus der Gleichung

$$\sigma = \frac{V_{enc}}{SNR}$$

wobei  $\sigma$  das Umgebungsrauschen und SNR das Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Magnitudenbilder (siehe unten) ist. [70, 91, 95, 176]

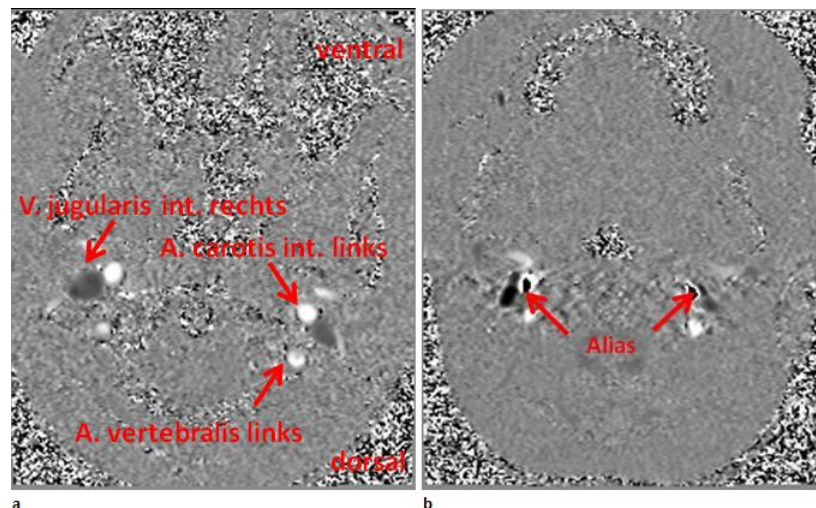


Abbildung 10: a) Phasenkontrastmessung von arteriellem (hier positive Flussrichtung) und venösem Blut (hier negative Flussrichtung) mit Phasenkodierung entlang der Z-Achse, Schnittebene axial, senkrecht zur Flussrichtung in den abgebildeten Gefäßen auf Höhe der Vertebralisschleife. b) gleiche Konstellation mit Darstellung von phase aliasing (schwarz) in beiden Aa. carotides internae (aus: Rapp P. Nicht-invasive Messung des intrakraniellen Drucks mit Magnetresonanztomographie: ein neuer Outcomeparameter für extrem Frühgeborene? [Dissertation] 2012, Institut für klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München [133])

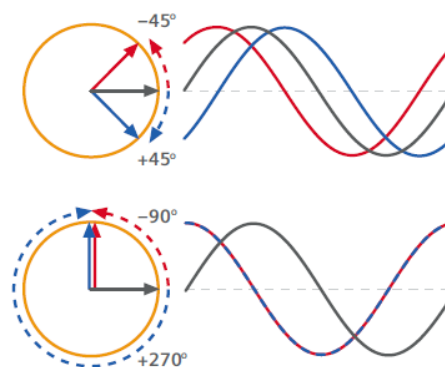


Abbildung 11: oben: Phasenverschiebung kleiner  $\pm 180^\circ$ ; unten: Phasenumschlag bei Phasenverschiebung von  $+270^\circ$  (aus Hendrix A., Magnete, Fluss und Artefakte, in Grundlagen, Techniken und Anwendungen der Magnetresonanztomographie. 2004, Siemens AG, Medical Solutions: Erlangen. p. 162 [70], mit freundlicher Genehmigung der Siemens Healthcare GmbH)

Für manche Anwendungsbereiche der Phasenkontrastangiographie ist nicht nur der Fluss entlang einer Achse interessant. Dies ist beispielsweise bei arteriovenösen Malformationen der Fall, wenn das komplette Gefäßsystem dreidimensional dargestellt werden soll. In diesem Fall werden drei Datensätze mit Flusssensitivierung entlang der drei orthogonalen Raumrichtungen (x, y, z) und ein Referenzdatensatz mit Flusskompensation benötigt. Nach Ermittlung der einzelnen Geschwindigkeitskomponenten x, y und z durch jeweilige Subtraktion mit dem Referenzdatensatz kann durch Vektoraddition die Gesamtgeschwindigkeit

$$v_{ges} = \sqrt{(v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)}$$

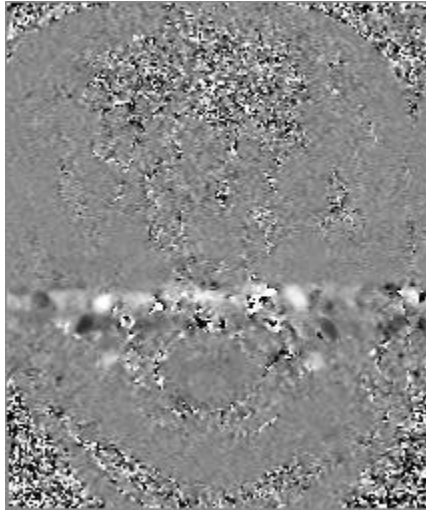
berechnet werden.[88, 91, 120] Es wird also nur der Betrag der Phasenverschiebung bzw. Phasendifferenz betrachtet, das Vorzeichen und damit die Flussrichtung wird außer Acht gelassen. Es werden alle Areale dargestellt, in denen Fluss bzw. Bewegung von Spins mit einer Geschwindigkeit ungleich Null stattfindet. Allerdings erfordert diese Darstellungsmethode einen relativ hohen



Zeitaufwand infolge der Erhebung von vier notwendigen Datensätzen. Das zugehörige Bild wird Magnituden- oder Betragsbild genannt, es stellt Gefäße hell und umliegendes Gewebe dunkel dar.[70, 74, 91, 95]

Wie einleitend erwähnt eignet sich die Phasenkontrastangiographie auch zur Untersuchung der zeitabhängigen Flussprofile und Pulscurven innerhalb von Gefäßen. Da pro Herzzyklus nur eine begrenzte Anzahl an Flussgeschwindigkeiten gemessen werden kann, muss die Datenakquisition für die Ermittlung eines zeitlich gut aufgelösten Profils über mehrere Herzzyklen erfolgen.[74, 81, 113] Es werden eine Reihe von Bildern erstellt, von denen jedes die Information zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt des Herzzyklus enthält. Diese müssen dann prospektiv oder retrospektiv mit den Herzphasen synchronisiert werden, sodass jedem Punkt innerhalb des Herzzyklus die jeweilige instantane Geschwindigkeit zugeordnet werden kann (sogenannte CINE-Phasenkontrastbildgebung).[46, 95, 113, 119, 120] Beide Varianten benötigen für den Abgleich einen repetitiven Trigger. Meistens wird dafür die R-Zacke eines während der Messung abgeleiteten Elektrokardiogramms oder die systolische Spitze einer kontinuierlichen Pulsoxymetrie herangezogen. Bei der prospektiven Technik wird die Messung durch den Trigger gestartet und am Ende des Herzzyklus für ein kurzes Zeitintervall unterbrochen, bevor sie durch den nächsten Trigger erneut begonnen wird. Durch diese "arrhythmia rejection window" genannte Zeitspanne kann einerseits Fluss am Ende der Diastole nicht erfasst werden. Andererseits wird dadurch der Herzzyklus gewissermaßen auf eine konstante Länge reduziert, was die Messung weniger anfällig für physiologische Schwankungen der Herzzyklusdauer macht.[95] Im Gegensatz dazu findet die Datenerhebung bei der retrospektiven Variante kontinuierlich statt und wird erst im Rahmen der darauffolgenden Bildrekonstruktion mit den zeitgleich aufgezeichneten Triggersignalen synchronisiert. Herzzyklusvariationen müssen durch Interpolation ausgeglichen werden. Ein dadurch entstehender Messfehler ist umso größer, je stärker die Herzfrequenz schwankt. Vorteil ist die Abdeckung des gesamten Herzzyklus.[57, 95] Aus diesem Grund wurde die retrospektive Technik auch für die vorliegende Studie gewählt.

Neben der oben erwähnten korrekten Wahl der  $V_{enc}$  existieren noch weitere mögliche Fehlerquellen bei der Phasenkontrastbildgebung. Dabei spielen vor allem Partialvolumeneffekte, eine inadäquate räumliche oder zeitliche Auflösung sowie Pulsationsartefakte eine Rolle. Partialvolumeneffekte entstehen, wenn die Bildebene nicht orthogonal zu der Hauptflussrichtung gelegt wird und infolge dessen die Gefäßränder nur unscharf abgebildet werden. Das kann zu einer Fehleinschätzung des Flusses innerhalb des Gefäßes führen. Eine Abweichung der Ebene um  $\pm 15^\circ$  ist dabei noch tolerierbar, da innerhalb dieses Rahmens die Zunahme der Gefäßfläche durch die Zunahme des Partialvolumeneffekts kompensiert wird.[95, 165] Partialvolumeneffekte kommen dann besonders zum Tragen, wenn die räumliche Auflösung zu klein ist. Die Pixelgröße sollte dabei weniger als ein Drittel des Gefäßdurchmessers betragen. Je kleiner die räumliche Auflösung ist, desto stärker werden Fluss und Geschwindigkeit in einem Gefäß infolge des Partialvolumeneffekts unterschätzt.[73, 95, 165, 182] Eine verminderte zeitliche Auflösung kann bewirken, dass Spitzengeschwindigkeit und -fluss über- oder unterschätzt werden, da bei Erstellung des Fluss/Zeit-Profils weniger Messpunkte zur Verfügung stehen.[95] Außerdem können in Folge von Bewegungen der Gefäße in dem kurzen Zeitintervall zwischen zwei Messungen Pulsationsartefakte entstehen, die die Flussbestimmung stark erschweren (Abbildung 13 aus [95] und [133]).[95, 133]



**Abbildung 12: Beispiel eines Pulsationsartefaktes der Aa. carotides (aus: Rapp P. Nicht-invasive Messung des intrakraniellen Drucks mit Magnetresonanztomographie: ein neuer Outcomeparameter für extrem Frühgeborene? [Dissertation] 2012, Institut für klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München [133])**

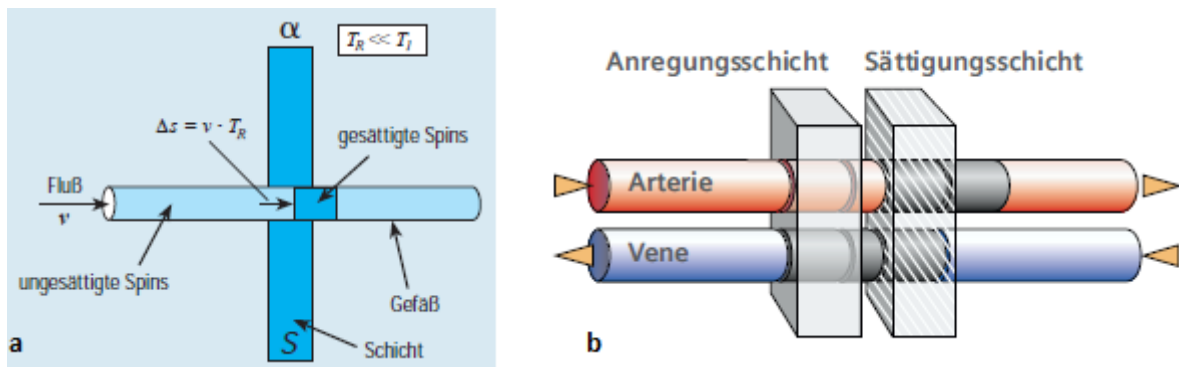
Trotzdem stellt die CINE-Phasenkontrastbildgebung eine exzellente Methode zur Erfassung quantitativer Daten zu zeitlich aufgelösten Flussprofilen und -geschwindigkeiten dar. Der Gewinn solcher Daten ist mit keinem anderen MR-Verfahren möglich und die Übereinstimmung mit anderen Verfahren wie Dopplersonographie oder Thermodilution ist gut.[95, 176] Die Genauigkeit der Geschwindigkeitsmessungen bei unzeitigem Fluss ist gut. Und obwohl für Datenerhebungen in vivo eigentlich ein Referenzstandard fehlt, da sie eine Approximation auf der Basis von Phantomstudien darstellen, wird der Messfehler für Phasenkontrastmessungen je nach Studie nur zwischen 3,5 und 5% angegeben.[49, 58, 87, 95]

#### 1.2.4 TIME-OF-FLIGHT-ANGIOGRAPHIE

Eine weitere Möglichkeit der nichtinvasiven Gefäßdarstellung ist die Time-Of-Flight (TOF)-Angiographie, ebenfalls aus der Gruppe der kontrastmittelfreien Magnetresonanztomographien (MRA). Grundlage dieses Verfahrens ist der sogenannte "flow void". Es bezeichnet den Verlust bzw. die Abschwächung eines Signals aus einem Areal, dessen Spins sich in der Zeit zwischen HF-Anregung und Echoauslesung (=TE) von der interessierenden Schicht entfernt haben und durch neue (nicht angeregte) Spins ersetzt wurden, von denen kein Signal ausgeht. Im Ergebnis kann der "flow void" so ein Flussartefakt darstellen und die diagnostische Qualität von MR-Bildern beeinträchtigen.[91, 143, 157]

Die TOF-MRA macht sich die Ursache dieser Erscheinung für die Darstellung von Gefäßen zu Nutze (Abbildung 14 a aus [91]). Wie bei der PCA handelt es sich um Gradientenechosequenzen mit kurzen Repetitionszeiten. Durch die wiederholten HF-Impulse kommt es zu einer teilweisen bis ausgeprägten Sättigung des Gewebes. Das geschieht, sofern die TR kürzer ist als die T1-Zeit der stationären Spins in der Untersuchungsschicht und ihnen damit die Möglichkeit zur vollständigen Longitudinalrelaxation genommen wird. In der Folge ist das ruhende Gewebe signalarm. Von außen in die Schicht einströmendes Blut bringt dagegen Spins mit sich, die noch keine HF-Anregung erfahren haben und komplett relaxiert sind.[88, 143, 176] Die "frischen" Spins erzeugen bei der nächsten Anregung ein wesentlich stärkeres Signal als das umliegende gesättigte Gewebe, was als "inflow enhancement" bezeichnet wird.[91] Das Maximum des Gefäßsignals wird erreicht für  $TR = \frac{\Delta s}{v}$  (v: Blutflussgeschwindigkeit,  $\Delta s$ : zurückgelegte Wegstrecke), wobei  $\Delta s$  der Dicke der gewählten Schicht

entspricht und somit nach TR alle Spins im Gefäßlumen der Anregungsschicht ersetzt worden sind.[70, 132] Sind nicht innerhalb TR alle Spins erneuert worden und hält sich dadurch das Blut länger im Abbildungsvolumen auf, unterliegt es ebenfalls einer Sättigung und Signalabschwächung. Das kann der Fall sein bei langsamem Fluss, kurvigem, in-plane-Gefäßverlauf oder großer Schichtdicke.[176] Ebenfalls eine Rolle für den Grad des inflow enhancements spielen die T1 des umliegenden Gewebes und der Pulswinkel der HF-Anregung. Je größer der Pulswinkel gewählt wird, desto größer wird die Sättigung des umliegenden Gewebes. Gleichzeitig steigt aber auch die Gefahr einer Sättigung des einströmenden Blutes unter Annahme eines der zuvor genannten Faktoren. Soll bei der Messung nur eine Flussrichtung betrachtet werden (z.B. nur arteriell oder nur venös), kann durch Platzierung von Sättigungsbändern der entgegengesetzte Fluss gewissermaßen ausgeblendet werden (Abbildung 14 b aus [70]).[88, 176] Bei den Sättigungsbändern handelt es sich um repetitiv eingestrahlte 90°-Impulse in einem Areal unmittelbar benachbart an die Untersuchungsschicht (Anregungsschicht) und entgegengesetzt der interessierenden Flussrichtung. Sie sättigen das Blut aus der nicht interessierenden Richtung vor Erreichen der Untersuchungsschicht. Sie sollten breit genug gewählt sein, damit kein schnell fließendes Blut unbeeinflusst hindurch gelangt, und nahe genug an der Untersuchungsschicht, um eine zu frühe Relaxation der Blut-Spins zu verhindern.[10, 70, 88, 91, 132, 176]



**Abbildung 13: a) Prinzip der TOF-Technik (aus Laub G., Gaa J., and Drobnitzky M. (1998) *Techniken der Magnetresonanztomographie. electromedica* 66, 62-70 [91], mit freundlicher Genehmigung der Siemens Healthcare GmbH) b) Prinzip der Vorsättigung zur Darstellung der Flussrichtung, hier zur Ausblendung der Vene (aus Hendrix A., Magnete, Fluss und Artefakte, in *Grundlagen, Techniken und Anwendungen der Magnetresonanztomographie. 2004, Siemens AG, Medical Solutions: Erlangen. p. 162 [70]*, mit freundlicher Genehmigung der Siemens Healthcare GmbH)**

Prinzipiell kann die Gefäßdarstellung mit der TOF-Technik zwei- oder dreidimensional erfolgen.[91, 132] Bei der hier verwendeten sequentiellen 2D-Technik werden nacheinander einzelne dünne Schichten abgedeckt, die möglichst orthogonal zur Flussrichtung gelegen sein sollen, um das inflow enhancement optimal zu nutzen. Da immer nur eine dünne Schicht von der HF-Anregung betroffen ist und dadurch die intraluminalen Spins sehr schnell ersetzt werden können, besitzt diese Variante einen hohen Gefäß-Hintergrund-Kontrast und ist wenig anfällig für Sättigungsfolgen. Deshalb ist sie besonders zur Darstellung langsamen (venösen) Flusses geeignet.[2, 10, 32] Nachteil ist die gegenüber 3D-Techniken geringere räumliche Auflösung, die durch die Schichtdicke begrenzt wird und im Bereich von 2-3 mm liegt.[91] Dadurch gelingt die Darstellung sehr kleiner Gefäße schlechter. Ursächlich ist eine Abnahme des SNR bei sehr geringen Schichtdicken. Außerdem erhält man infolge von Sättigungseffekten ein stark reduziertes Gefäßsignal für in-plane-, also parallel zur Untersuchungsschicht verlaufendem Blutfluss.[2, 10, 32] Für die vorliegende Studie wurde eine 2D-TOF-MR-Venographie zur Darstellung der primären und sekundären venösen Gefäße in der infratentoriellen und oberen zervikalen Region gewählt.

Im Gegensatz dazu wird bei der 3D-Technik das gesamte Zielvolumen simultan angeregt und durch eine zusätzliche Gradientenschaltung in Schichtselektionsrichtung eine Aufteilung in sehr dünne Schichten von unter 1 mm ermöglicht. Somit wird eine hohe räumliche Auflösung erreicht. Daher ist diese Methode besonders zur Veranschaulichung kleiner intrakranieller Gefäße geeignet. Allerdings nimmt infolge der Sättigung durch wiederholte HF-Anregung der Gefäß-Hintergrund-Kontrast ab, je weiter die Spins in das zu messende Volumen eindringen bzw. je länger sie sich darin aufhalten. Daher ist die 3D-Technik vor allem für Gefäße mit rascher Flussgeschwindigkeit geeignet.[10, 88, 91] Eine Möglichkeit, die Sättigung infolge langer Aufenthaltsdauer im Anregungsvolumen zu reduzieren, besteht in der tilted optimized nonsaturating excitation (TONE).[88, 91] Diese Technik besteht in einer Variation des Pulswinkels entlang der Schichtdicke, der bei Eintritt der relaxierten Spins in das Anregungsvolumen zunächst klein gehalten ist, um die Longitudinalmagnetisierung möglichst wenig zu reduzieren. Mit steigender Eindringtiefe der Spins steigt dann auch der Pulswinkel, um die zunehmende Sättigung auszugleichen. Im Ergebnis erhält man eine gleichmäßige (wenn auch insgesamt etwas geringere) Signalintensität der Gefäße über eine längere Strecke.[88, 91]

Eine Möglichkeit der Synthese von 2D- und 3D-Techniken mit ihren jeweiligen Vorteilen bietet MOTSA (multiple overlapping thin slab acquisitions). Bei dieser Variante wird das zu messende Volumen in mehrere kleinere Volumina aufgeteilt und sequentiell gemessen. Hauptnachteil hierbei ist jedoch die lange Untersuchungsdauer infolge einer 20-50%igen Überlappung der Schichtvolumina. Diese Notwendigkeit ergibt sich aus einer Imperfektion des Schichtprofils.[88, 91]

Sowohl Phasenkontrastangiographie also auch TOF-Angiographie haben diverse, sich teilweise überschneidende Einsatzgebiete, beispielsweise bei der MRV.[157] In der klinischen Routine wird die 3D-TOF-MRA häufig für die Darstellung intrakranieller Gefäße verwendet. Es bestehen beispielsweise ein hoher negativ prädiktiver Wert und hohe Spezifität für Stenosen intrakranieller Arterien, auch die Darstellung zerebraler Aneurysmata gelingt gut.[88] Die 2D-TOF-MRA hat ihre Stärken beim Ausschluss signifikanter Stenosen der extrakraniellen Karotiden und bei präoperativer Evaluation distaler Beinarterien im Rahmen einer pAVK.[88] Allerdings muss hinzugefügt werden, dass sowohl PC-MRA als auch TOF-MRA zu einer Unterschätzung von Gefäßdurchmesser und Überschätzung von Stenosen neigen.[176] Die PC-MRA hat ihre Stärken neben der schon erwähnten quantitativen Flussdatengewinnung durch die variable  $V_{enc}$ -Einstellung bei niedrigen Flussgeschwindigkeiten.[91] Auch Venen können in 3D-PC-Messungen zuverlässig abgebildet werden, beispielsweise die zerebralen venösen Sinus.[88] Trotz Empfindlichkeit gegenüber turbulentem Fluss (Hervortreten von Flussartefakten) erlauben 2D-PC-MR-Messungen die Abschätzung von Druckabfällen über eine Stenose bzw. maximale Strömungsgeschwindigkeiten innerhalb von Gefäßverengungen.[176] Einen großen Stellenwert besitzen sie auch (in CINE-Technik) bei der kardialen Bildgebung. Es können unter Anderem Klappenvitien evaluiert, Regurgitations- und Ejektionsfraktionen bestimmt und aus Geschwindigkeitsprofilen die auf Gefäßwände wirkenden Scherkräfte abgeschätzt werden.[88] Beide Techniken stellen somit ein wertvolles Werkzeug in der kardiovaskulären Bildgebung dar.

### 1.3 ZERVIKALE BIOMECHANIK

Der Kopf als Plattform für einen großen Teil des menschlichen sensorischen Systems (olfaktorische, visuelle, auditorische, taktile und gustatorische Funktionen) bedarf einer stabilen und gleichzeitig flexiblen Stütze mit großem Bewegungsumfang, um seine Sinne optimal einsetzen zu können.[21] Dies wird durch den Hals als ein komplexes Arrangement gewährleistet, das sich aus drei stark interagierenden und voneinander abhängigen Subsystemen zusammensetzt [117]:

- i. Das passive muskuloskelettale Subsystem umfasst Vertebrae, Articulationes zygapophysiales, Articulationes uncovertebrales, Disci intervertebrales, spinale Ligamenta, Gelenkkapseln und passive mechanische Eigenschaften der Muskeln
- ii. Das aktive muskuloskelettale Subsystem, bestehend aus den Muskeln und Sehnen, welche die Wirbelsäule umgeben
- iii. Das neuronale Kontroll- und Feedbacksystem, das sich aus Bewegungs- und Kraftsensoren in Muskeln und Sehnen sowie neuronalen Kontrollzentren im Gehirn zusammensetzt und für Steuerung und Koordination zuständig ist.[117]

Bewegungen werden dabei zum einen von der anatomischen Struktur der beteiligten Knochen und Gelenke bestimmt, die maximal mögliches Bewegungsausmaß wie auch Anzahl und Richtung der Freiheitsgrade vorgeben. Zum anderen spielen Ansatzpunkte und Verlauf der kraftausübenden Muskeln und Sehnen eine Rolle. Sie determinieren Kräfte und Kraftarme (Hebel), Bewegungsrichtungen und tatsächliches Bewegungsausmaß, stellen aber auch stabilisierende und bewegungsbegrenzende Elemente dar.[21]

Das zervikale Weichgewebe ist vor allem für die biomechanische Antwort auf externe Krafteinwirkungen zuständig. Verschiedene Typen von Bändern verbinden die Wirbelkörper und ihre Fortsätze, teils nur eines, teils mehrere Segmente überspannend.[184] Fibröse Kapseln umgeben benachbarte Processus articulares und bilden zusammen mit diesen die Gelenke [184]. Die Bandscheiben der Halswirbelsäule weisen eine Besonderheit auf: auf der Vorderseite ist der Anulus fibrosus gut ausgebildet und bildet eine feste Verbindung der Wirbelkörper. Er nimmt aber in seinem Verlauf nach lateral und posterior auf die Processus uncinati zu immer mehr ab und fehlt auf der Hinterseite fast vollständig. Dort befinden sich (beim Erwachsenen) auch transversale Fissuren in der Bandscheibe. Durch die Abwesenheit eines posterioren Anulus und das Vorhandensein der Fissuren wird eine große Bewegungsfreiheit um einen anterior gelegenen Punkt erreicht.[21] Bänder bestehen aus unterschiedlichen Anteilen von Elastin- und Kollagenfasern, die hauptsächlich uniaxial ausgerichtet sind und daher vor allem Zugkraft entgegenwirken können. Im Gegensatz dazu enthalten Bandscheiben einen Nucleus aus Proteoglykanen, der vor allem Druckbelastung standhält. Er ist umgeben vom kollagenen Anulus fibrosus, zuständig für die Bewältigung von Zug, Scherkräften und Torsion.[184]

Die Halswirbelsäule kann in zwei anatomisch und funktionell stark unterschiedliche Abschnitte unterteilt werden: den occipito-atlanto-axialen Komplex (obere Halswirbelsäule) und den Abschnitt der unteren Halswirbelsäule, der sich vom Übergang C2/C3 bis C7/T1 erstreckt.[7] Das atlanto-occipitale Gelenk erlaubt aufgrund der starken Verbindung zwischen occipitalen Kondylen und Massae laterales des Atlas nur Flexionsbewegungen (Flexion, Ventralflexion, Inklinatation) und Extensionsbewegungen (Extension, Dorsalextension, Reklination) ohne signifikante Rotation oder Lateralflexion.[7] Deutlich flexibler ist das atlanto-axiale Gelenk. Es lässt Flexion, Extension, Rotation und geringe Lateralflexion und Translation zu. In erster Linie durch die Ligamenta alaria stabilisiert, ist seine Hauptfunktion die Rotation(ca. 50% der gesamten Rotation der HWS geschieht in diesem Gelenk).[7, 160] Da nur wenige Muskeln direkt am Atlas ansetzen, sind seine Bewegungen in erster Linie passiver Natur und werden durch Muskeln

ausgelöst, die am Kopf ansetzen. Das wird auch durch paradox anmutende Bewegungen des Atlas bei Flexion/Extension des Halses offenkundig.[21] Weil die atlantoaxialen Gelenkflächen konvex geformt sind, kann der Atlas bei axialer Kompression passiv in Flexion oder Extension gehen. Findet die Kompression vor dem Kontakt- bzw. Balancepunkt der Konvexitäten statt, flektiert er. Bei Kompression hinter dem Kontaktpunkt extendiert er (siehe auch unten: Konzept des Instantaneous Center of Rotation). Das führt oft zu einer Bewegung des Atlas, die der der restlichen HWS entgegengesetzt ist.[21, 160] In der unteren Halswirbelsäule sind Flexion und Extension in der Sagittalebene die Kardinalbewegungen. Lateralflexion ist nur in einer Kombination mit Rotation möglich, weil die artikulierenden Oberflächen benachbarter Wirbelkörper "Sattelgelenke" bilden, deren Gelenkflächen leicht schräg nach kaudal vorne geneigt sind. Sie sind somit senkrecht zur Ebene der Facettengelenke gelegen, deren Gelenkflächen schräg nach kaudal hinten geneigt sind (beide Ebenen liegen also ca. 45° zur Transversalebene).[21, 160]

Globale Flexions- oder Extensionsbewegungen bedeuten nicht notwendigerweise gleichgerichtete Bewegungen der einzelnen Junghans'schen Bewegungssegmente. Außerdem entspricht das maximale Bewegungsausmaß in Flexions- und Extensionsrichtung nicht der Summe der maximalen Bewegungsausmaße der einzelnen Bewegungssegmente.[21] Das liegt in einem komplexen Bewegungsablauf begründet, bei dem sich die Anteile der einzelnen Segmente an der Gesamtbewegung unterscheiden: Flexion beginnt in den Segmenten C4 - 7 (Anteile C6 - 7 > C5 - 6 > C4 - 5) und wird gefolgt von Flexion in Occ - C2, dann in C2 - 3 und C3 - 4 (Anteile variabel). Gleichzeitig findet eine Bewegungsumkehr (also leichte Extension) in C6 - 7 (manchmal auch C5 - 6) statt. Zuletzt erfolgt wieder eine Flexionsbewegung in C4 - 7 (Anteile C4 - 5 > C5 - 6 > C6 - 7) mit gleichzeitiger Bewegungsumkehr in Occ - C2. Flexion beginnt und endet also in C6 - 7. Occ - C4 haben (in unterschiedlicher Reihenfolge) ihren größten Anteil in der mittleren Bewegungsphase. Extension beginnt ebenfalls in C4 - 7 (Anteile variabel) gefolgt von Occ - C2 und C2 - 4 (Anteile variabel). Vollendet wird die Extension wieder in C4 - 7, wobei sich die Segmente in der Reihenfolge C4 - 5, C5 - 6 und C6 - 7 bewegen. Der Anteil von Occ - C2 ist in dieser Phase am größten.[21] Diese Bewegungsabfolge kann durch das Konzept des ICR (Instantaneous Center of Rotation) erklärt werden. Die Bewegungssegmente, die Kraftvektoren von oben erfahren, flektieren oder extendieren, je nachdem, ob der Kraftvektor vor oder hinter dem ICR angreift.[160] Darüber hinaus unterscheiden sich die segmentalen Ranges of Motion (ROM) je nachdem ob die Bewegung von Flexion nach Extension durchgeführt wird oder umgekehrt (Unterschiede bis zu 30° über die gesamte HWS summiert). Zudem sind die ROMs nicht zeitlich konstant. Es wurden Unterschiede von bis zu 5° festgestellt für dasselbe Individuum und Segment, evaluiert mit derselben Technik zu unterschiedlichen Zeitpunkten.[21] In Tabelle 4 sind die ROMs dargestellt. Die Werte entstammen verschiedenen Kadaver-, CT und Radiographiestudien (hier dargestellt die Bandbreite an Mittelwerten ohne Standardabweichungen). Aufgrund der starken Streuung und teilweise alten und statistisch nicht ausgereiften Studien sind Absolutwerte, insbesondere für die Definition von normal und abnormal, mit Vorsicht zu behandeln.[21]

**Tabelle 4: Range Of Motion der Bewegungssegmente der Wirbelsäule; Die Werte sind aus folgenden Quellen zusammengestellt: [7, 21, 62, 160]**

Segment	Range of Motion (in Grad)		
	Ventralflexion / Dorsalextension	Axiale Rotation	Lateralflexion
<b>Occ - C1</b>	13 - 30	vernachlässigbar	vernachlässigbar
<b>C1 - C2</b>	10 - 30	32 - 75	ca. 10
<b>C2 - C3</b>	9 - 12	3 - 7	ca. 70
<b>C3 - C4</b>	14 - 15	6 - 7	
<b>C4 - C5</b>	16 - 23	4 - 7	
<b>C5 - C6</b>	15 - 28	5 - 7	
<b>C6 - C7</b>	11 - 19	2 - 6	ca. 20 - 45 zu jeder Seite
<b>Gesamte HWS</b>	ca. Flexion 80 - 90 / Extension 70	ca. 90 zu jeder Seite	

In der Literatur wird eine ganze Reihe von Methoden beschrieben, die zum Ziel haben, Bewegungen der zervikalen Wirbelsäule zu evaluieren. Oftmals werden dabei nur Teilaspekte der komplexen Biomechanik im Bereich der HWS (Halswirbelsäule) betrachtet. Antonaci et al. liefern eine Zusammenfassung der gängigsten Methoden inklusive Vor- und Nachteilen [7]. Am einfachsten durchführbar ist die klinische Analyse, bei der die Abstände bestimmter anatomischer Landmarken in verschiedenen Angulationsgraden mittels Maßbändern und Linealen ausgemessen werden. Sie liefert aber nur wenige und globale Informationen. Weitere Methoden bedienen sich der konventionellen Radiographie und quantifizieren das Bewegungsausmaß (Range of Motion, ROM) der HWS anhand unterschiedlicher Marker in teils kinematischer und teils geometrischer Hinsicht. Dabei wird meistens der Bewegungsgrad in der Sagittalebene zwischen Flexion / Inklinatation und Extension / Reklination betrachtet. Die Analyse erfolgt entweder anhand Sequenzen von lateralen Röntgenaufnahmen oder einer kontinuierlichen Kinematographie. Dabei sind vor allem die Strahlenbelastung und die Schwierigkeit der Interpretation bzw. der Extraktion reliabler und diagnostisch wertvoller Informationen problematisch. Goniometer und Inklinometer bieten weitere Möglichkeiten, mit denen oftmals mehrere Freiheitsgrade der HWS untersucht werden können. Nachteilig ist dabei unter Anderem die mechanische Erschwerung und Modifikation natürlicher Bewegungen der betrachteten Gelenke sowie die für Arzt und Patient mühsame Handhabung, bedingt durch Gewicht und weitere Faktoren. Außerdem wurden weitere, immer stärker technisierte Ansätze entwickelt, die sich teils erheblich unterscheiden. Für genauere Ausführungen bzgl. dieser Methoden sei auf oben genannten Review verwiesen. CT und MRT werden im klinischen Setting selten für die Evaluation der ROM verwendet. Dies liegt zum Teil in der Notwendigkeit komplizierter Rekonstruktionsalgorithmen, der hohen Strahlenbelastung (CT) und der langen Bildakquisitionszeit sowie den hohen Kosten (MRT) begründet. [7] Zudem ist das konventionelle Röntgen schneller und leichter zugänglich. Aus diesem Grund wurden (soweit dem Autor bekannt) für diese Bildgebungsmodalitäten keine eigenen Methoden etabliert.

Die statische und dynamische Kontrolle über dieses komplexe System wird von einer ganzen Reihe an Muskeln ausgeübt (siehe Tabelle 5). Vor allem die anatomisch tiefer gelegenen Muskeln weisen eine ausgeprägte Beziehung zu den zervikalen Wirbelkörpern und deren Fortsätzen auf und sind daher vor allem für die Stabilisierung der Wirbelsäule ausgelegt. Sie besitzen viele Muskelspindeln, welche propriozeptive Informationen an zentralnervöse Strukturen weiterleiten, wichtig vor allem für posturale Stabilität und Koordination von Kopf und Auge. Die Muskeln der oberen HWS, wo der Großteil der Rotation stattfindet, haben oftmals sehr kurze Verläufe und überspannen teilweise nur 1 Segment. In den unteren Abschnitten der Wirbelsäule überspannen die Muskeln mehrere Segmente und Gelenke, wodurch eine Bewegung in diesen Abschnitten in größeren Einheiten erfolgt.[62] Die komplexe und

variable Muskelarchitektur weist teils ausgeprägte interindividuelle Unterschiede in der Anzahl und Anordnung von Muskelansätzen sowie der Größe der Muskelquerschnitte auf, die keine Korrelation mit Körpergewicht und -größe zeigen.[82] Anthropometrische Daten von Kopf und Hals sowie die Geometrie der Halswirbel unterscheiden sich zum Teil zwischen Männern und Frauen. Die Kraft der Muskulatur ist tendenziell bei Frauen kleiner als bei Männern (bei gleicher Körpergröße).[170] Sie unterliegt zudem einer starken Abhängigkeit vom Alter.[7, 92]

**Tabelle 5: Hals- und Rückenmuskulatur (jeweils ein- bzw. beidseitige Kontraktion), die bei Bewegung oder Stabilisierung von Kopf und Hals involviert ist; die Angaben der Tabelle sind [148, 150] entnommen)**

Muskel	Funktion bzgl. Kopf/Hals
<b>Prävertebrale und seitliche (tiefe) Halsmuskeln</b>	
M. longus capitis	einseitig: Lateralflexion, (geringe) Rotation des Kopfes nach ipsilateral; beidseitig: Ventralflexion des Kopfes
M. longus colli	einseitig: Lateralflexion und Rotation der HWS nach ipsilateral; beidseitig: Ventralflexion der HWS
M. rectus capitis anterior und lateralis	einseitig: Lateralflexion im Atlantooccipitalgelenk; beidseitig: Ventralflexion im Atlantooccipitalgelenk
Mm. scalenus anterior, medius und posterior	einseitig: Lateralflexion der HWS nach ipsilateral; beidseitig: Ventralflexion des Halses
<b>Autochthone Rückenmuskulatur: kurze Nacken- bzw. Kopfgelenkmuskeln</b>	
M. rectus capitis posterior major und minor	einseitig: Rotation des Kopfes nach ipsilateral; beidseitig: Dorsalextension des Kopfes
M. obliquus capitis superior	einseitig: Lateralflexion des Kopfes nach ipsilateral und Rotation nach kontralateral; beidseitig: Dorsalextension des Kopfes
M. obliquus capitis inferior	einseitig: Rotation des Kopfes nach ipsilateral; beidseitig: Dorsalextension der oberen
<b>Autochthone Rückenmuskulatur: medialer Trakt</b>	
Mm. Interspinales cervicis	Dorsalextension der HWS
M. spinalis cervicis	einseitig: Lateralflexion der HWS nach ipsilateral; beidseitig: Dorsalextension der HWS
Mm. Multifidi	einseitig: Lateralflexion der Wirbelsäule nach ipsilateral und Rotation nach kontralateral; beidseitig: Dorsalextension
M. semispinalis cervicis und capitis	einseitig: Lateralflexion der HWS bzw. des Kopfes nach ipsilateral und Rotation nach kontralateral; beidseitig: Dorsalextension der HWS bzw. des Kopfes, Stabilisierung der Kopfgelenke
<b>Autochthone Rückenmuskulatur: lateraler Trakt</b>	
M. iliocostalis cervicis	einseitig: Lateralflexion der HWS nach ipsilateral; beidseitig: Dorsalextension der HWS
M. longissimus cervicis	einseitig: Lateralflexion der HWS nach ipsilateral; beidseitig: Dorsalextension der HWS
M. longissimus capitis	einseitig: Lateralflexion und Drehung des Kopfes nach ipsilateral; beidseitig: Dorsalextension des Kopfes
M. splenius cervicis und capitis	einseitig: Lateralflexion nach ipsilateral und Rotation des Halses bzw. Kopfes; beidseitig: Dorsalextension der HWS und des Kopfes
Mm. intertransversarii cervicis anteriores und posteriores	einseitig: Lateralflexion der HWS nach ipsilateral; beidseitig: Stabilisierung und Dorsalextension der HWS
<b>Sekundär eingewanderte Rumpfwandmuskulatur und oberflächliche Halsmuskeln</b>	
M. sternocleidomastoideus	einseitig: Lateralflexion des Kopfes nach ipsilateral, Rotation des Kopfes nach kontralateral; beidseitig: Dorsalextension des Kopfes
M. trapezius, Pars descendens	Neigung des Kopfes nach ipsilateral und Drehung nach kontralateral
<b>Weitere Muskeln</b>	
M. levator scapulae	Neigung des Halses nach ipsilateral
M. omohyoideus	Kann mit seiner Zwischensehne die Halsfaszie spannen und die V. jugularis interna offen

## 1.4 ZIELE DER ARBEIT UND FRAGESTELLUNG

Die zerebrale Hämodynamik ist aufgrund ihrer hohen klinischen Relevanz seit geraumer Zeit Gegenstand der Forschung. Besonders der arterielle Schenkel wurde bisher eingehend untersucht. In den letzten Jahren hat auch der venöse Abstrom eine größere Aufmerksamkeit erhalten, vor allem in Hinblick auf



die möglichen pathophysiologischen Zusammenhänge mit multipler Sklerose und einer Reihe anderer Erkrankungen. Trotzdem sind große Teile vor allem der venösen Physiologie noch immer nicht verstanden und es bedarf weiterer Forschung und der Entwicklung von allgemein akzeptierten Modellen, mit Hilfe derer experimentell gewonnene Erkenntnisse in ein stimmiges Gesamtkonzept gebracht werden können.

Zur Untersuchung verschiedener Erkrankungen wurde eine auf Phasenkontrast-MR-Bildgebung basierende Methode [6] zur nichtinvasiven Abschätzung des intrakraniellen Drucks entwickelt. Dazu gehören Untersuchungen der multiplen Sklerose [48], Migräne [86] und Schädel-Hirn-Trauma [127]. Diese Studien waren vor allem bezüglich der gefundenen Alterationen der venösen Drainage interessant. In allen Studien wurden ein verstärkter Fluss über sogenannte sekundärvenöse Kanäle gefunden, die zum VVS gehören. Diese scheinen jedoch für keine bestimmte Erkrankung spezifisch zu sein. Bei diesen Studien und vergleichbaren ultraschallbasierten Flussstudien wurde die Position des Kopfes im Verhältnis zum Körper bzw. die Neigung der Halswirbelsäule nicht erfasst und in die Interpretation der Ergebnisse nicht mit einbezogen. Dieser möglicherweise einflussreiche Faktor könnte somit bisher nicht beachtet worden sein.

Diese Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, ein tieferes Verständnis in die Dynamik der zerebralen Blutversorgung auch hinsichtlich des venösen Abstroms zu erlangen. Dafür wurde ein Kollektiv junger gesunder Erwachsener mit einer vergleichbaren Methode wie in o.g. drei Studien in drei verschiedenen Kopfpositionen und mit Erfassung der jeweiligen Halsangulation unter der Hypothese untersucht, dass positionsabhängige (prozentuale) Verschiebungen des venösen Abstroms zwischen den existierenden venösen Drainagewegen existieren. Für den Fall, dass das mit den vorhandenen Daten zu belegen wäre, sollte weitergehend untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen den ausgemessenen HWS-Winkeln in Inklinaton, Normalposition und Reklination und den volumetrischen Flussraten innerhalb der erfassten Gefäße gäbe.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 STUDIENDESIGN UND PROBANDEN

#### 2.1.1 KOLLEKTIV, REKRUTIERUNG, AUFKLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNIS, ETHIKVOTUM

Im Zeitraum zwischen Februar 2013 und Oktober 2014 wurden im Rahmen einer monozentrischen prospektiven klinisch-experimentellen Studie magnetresonanztomographische Messungen an insgesamt 26 klinisch und anamnestisch gesunden Probanden durchgeführt. Dabei wurde kein Kontrastmittel verwendet. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte aus dem Kollegen- bzw. Freundes- und Bekanntenkreis der Untersucher. Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer schriftlichen und mündlichen Einverständniserklärung, vorhandene Einwilligungsfähigkeit und ein Alter zwischen 20 und 35 Jahren. Diese Altersgruppe wurde gewählt, um ein Kollektiv junger Erwachsener zu gewährleisten, welches nicht durch eventuelle altersbedingte trophische Veränderungen bzw. Einschränkungen im Bewegungsumfang der Halswirbelsäule beeinflusst war. Zudem sollten ebenfalls mit dem Alter zunehmende und die Hämodynamik beeinflussende Normabweichungen und Gefäßerkrankungen wie beispielsweise Arteriosklerose vermieden werden. Neben fehlender Übereinstimmung mit diesen Vorgaben wurden folgende Ausschlusskriterien definiert: generelle Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung (wie Klaustrophobie oder nicht MR-taugliche ferromagnetische Metallimplantate, z.B.

Cochleaimplantate, Schrittmachersysteme etc.) und die anamnestische Möglichkeit einer Schwangerschaft. Zudem wurden zur Reduktion möglicher systematischer Fehler bezüglich der Regulation der zerebralen Hämodynamik bekannte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (u.a. Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätssyndrom, Depression, Migräne, multiple Sklerose, Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma, Epilepsie etc.) und die Einnahme vasoaktiver Medikamente ausgeschlossen. Hierbei war das Vorliegen einer ärztlichen Diagnose ausschlaggebend. Ferner wurden orthopädische Erkrankungen der Halswirbelsäule (Bandscheibenprotrusion / -prolaps, Spondylarthropatien etc.) und ein Zustand nach größeren Operationen im Hals- und Gesichtsbereich ausgenommen, um schmerzfreie Messungen bei ausreichend großem Bewegungsausmaß zu gewährleisten.

Zwei Probanden wurden retrospektiv ausgeschlossen. Grund hierfür war die artefaktbedingt mangelhafte Qualität der erhaltenen Phasenkontrastbilder.

Das endgültige Kollektiv besteht also aus 24 Probanden zu je 12 Männern und 12 Frauen im Alter zwischen 23 und 32 Jahren (mittleres Alter gesamt  $26 \pm 2,4$  Jahre, mittleres Alter Männer  $27 \pm 2,7$  Jahre, mittleres Alter Frauen  $26 \pm 1,9$  Jahre).

Alle Studienteilnehmer wurden anhand des standardisierten klinisch verwendeten Aufklärungsbogens zur Magnetresonanztomographie, sowie einer speziell hierfür verfassten Studienaufklärung ausführlich über Gründe und möglichen Nutzen der Studie, Vorgehensweise, Untersuchungstechnik, Ablauf, Risiken, Kontraindikationen und Datenschutz aufgeklärt. Nach schriftlicher und mündlicher Einverständniserklärung seitens der Probanden zur Durchführung der Messung und Auswertung der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgte die Messung. Eine Rücknahme der Einverständniserklärung konnte auch im Nachhinein mündlich und ohne Angabe von Gründen erfolgen.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München gebilligt (Projektnummer 371-14).

### 2.1.2 RANDOMISIERUNG

Die Ranges Of Motion der segmentalen Wirbelkörper unterliegen einer Variation, die u.a. abhängig ist von der Bewegungsrichtung (s.o.). Daher wurde die Reihenfolge von Normalposition (n), Inklination (i) und Reklination (r) variiert, um einen eventuell vorhandenen ähnlichen systematischen Fehler infolge standardisierter Abfolge der Messpositionen zu vermeiden. Die Flusswerte verschiedener Gefäße könnten beispielsweise in einer Messposition durch die zuvor eingenommene beeinflusst werden. Bei den drei vorgegebenen möglichen Positionen gibt es insgesamt  $3! = 6$  Möglichkeiten der Reihenfolge-Kombinationen ( $n \rightarrow i \rightarrow r$ ,  $n \rightarrow r \rightarrow i$ ,  $i \rightarrow r \rightarrow n$ ,  $i \rightarrow n \rightarrow r$ ,  $r \rightarrow n \rightarrow i$ ,  $r \rightarrow i \rightarrow n$ ). Ziel war es, bei dem Kollektiv von 12 Männern und 12 Frauen für jedes Geschlecht und jede Positionsabfolge zwei Probanden zur untersuchen. Zu diesem Zweck wurde jeder Abfolge einer Ziffer zwischen 1 und 6 zugeordnet. Nach dessen Aufklärung wurde einem Probanden seine individuelle Positionsabfolge zufällig zugeteilt. Ziffern, für die zuvor schon zwei Probanden pro Geschlecht gemessen worden waren, wurden dabei aus der Wertung genommen.

**Tabelle 6: Auflistung der Messabfolge für jeden Probanden: 1 = n i r, 2 = n r i, 3 = i r n, 4 = i n r, 5 = r n i, 6 = r i n (Fortsetzung auf der folgenden Seite)**

Proband	Geschlecht (m = männlich, w = weiblich)	Messabfolge
HePo_001	m	1
HePo_002	w	5
HePo_003	w	5

HePo_004	w	2
HePo_005	w	6
HePo_006	m	4
HePo_007	w	1
HePo_008	w	4
HePo_009	m	2
HePo_010	m	3
HePo_011	w	3
HePo_012	m	6
HePo_013	w	4
HePo_014	m	3
HePo_015	ausgeschlossen	
HePo_016	w	2
HePo_017	m	2
HePo_018	m	5
HePo_019	m	4
HePo_020	ausgeschlossen	
HePo_021	m	5
HePo_022	w	3
HePo_023	w	1
HePo_024	m	1
HePo_025	w	6
HePo_026	m	6

## 2.2 MATERIAL / GERÄTE

Die Messungen erfolgten ausschließlich am Institut für klinische Radiologie des Universitätsklinikums München (Direktor Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser), Campus Großhadern (mittlerweile Klinik und Poliklinik für Radiologie, Direktor Prof. Dr. med. Jens Ricke). Dabei wurde ein MR-Tomograph der Firma Siemens mit einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla verwendet (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Nach Aufklärung und Einverständniserklärung seitens des Probanden erfolgte die Datenakquisition in liegender Position mit aus Komfortgründen leicht erhöhten und durch Unterlagen gestützten Beinen. Während der Messungen befand sich der Kopf des Probanden in einer für die Bilderzeugung in der Kopf-Hals-Region geeigneten 12-Kanal phased-array Kopf- und Halsspule. Jeder Patient verfügte über einen geeigneten Gehörschutz sowie einen Alarmknopf in der einen Hand, über den er bei jeglicher Form von Unwohlsein oder Unbehagen die Messung unterbrechen und bei Bedarf abbrechen konnte. An einem Finger der anderen Hand befand sich ein MR-taugliches Pulsoxymeter. Dessen Signal wurde kontinuierlich und parallel zu den zeitgleich laufenden Phasenkontrastsequenzen aufgezeichnet. Die systolischen Spitzen der abgeleiteten Pulscurve ermöglichten eine retrospektive Korrelation der Phasenkontrastmessungen mit dem Herzzyklus (s.o.).

## 2.3 DATENAKQUISITION / UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL UND UNTERSUCHUNGSPARAMETER

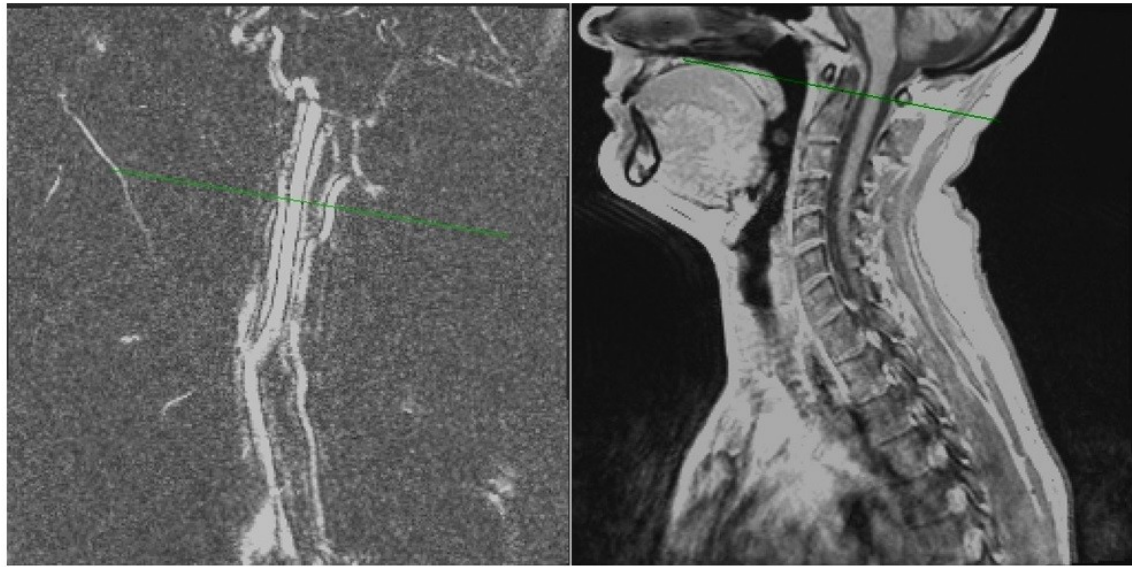
Die Messungen erfolgten wie oben genannt in drei unterschiedlichen Kopfpositionen: Normalposition, Inklinatation und Reklination, jeweils mit unterschiedlicher Reihenfolge und Anweisungen für die Teilnehmer. In Normalposition lautete die Vorgabe für die Probanden, in einer von ihnen frei gewählten "bequemen" Kopfposition in der MRT Kopfspule zu liegen. Diese Lage entspricht also der für jede MR-Messung des Kopf-Hals-Bereichs üblichen und in der klinischen Routine angewendeten Vorgehensweise. Ziel der anderen beiden Positionen war es, von der Normalposition abweichende Angulationen der unteren Halswirbelsäule (C2 bis C7) und des occipito-atlanto-axialen Segments zu erreichen. Für die Inklinatation lautete die Maßgabe an die Probanden, den Kopf, soweit für die Dauer der Messung erträglich, möglichst weit nach vorne zu neigen, das Kinn also Richtung Sternum zu bewegen und so zu verharren. Zur Unterstützung dieser Haltung wurden Schaumstoffkissen unter den Hinterkopf des Probanden gelegt. Die maximal mögliche Inklinatation wurde eingeschränkt durch das Empfinden des Probanden, sowie die relative Enge der Kopfspule. In ähnlicher Weise sollten die Studienteilnehmer für die Reklination den Kopf möglichst weit in den Nacken legen. Hierbei erfolgte eine Unterstützung durch Schaumstoffunterlagen unter die Schulterregion und obere Brustwirbelsäule. Generell durfte der Proband seine einmal gewählte Position während eines Untersuchungsabschnittes nicht mehr ändern, um Verschiebungen der Messebenen zu vermeiden. Interindividuelle Unterschiede in den Halsangulationen ergaben sich aus Größe und Proportionen des Probanden und seines Kopf-Hals-Bereichs.

Sequenzabfolge und Positionierung der Messebenen geschahen für alle drei Messpositionen in gleicher Weise. Zunächst wurde anhand einer initialen Localizer-Sequenz eine sagittale 2D Time-Of-Flight-Angiographie, eine T1-gewichtete sagittale 2D FLASH-Sequenz sowie eine 2D Time-Of-Flight MR-Venographie (MRV) positioniert. Erstere diente als Gefäßscout zur Ausrichtung der für die Studie zentralen Phasenkontrastmessungen (s.u.) und musste daher die arteriellen Gefäße der oberen zervikalen Region erfassen. Letztere diente nach 3D-Rekonstruktion mittels Maximum Intensity Projection (MIP) zur Visualisierung primär- und sekundärvenöser Kanäle und eventueller venöser Flussverschiebungen bei Änderung der Position. Daher erfasste sie die obere zervikale und die infratentorielle Region inklusive Confluens sinuum und Sinus transversus. Die FLASH-Sequenz wurde zur Veranschaulichung und Ausmessung der zervikalen Lage- und Winkeländerungen gebraucht, sie deckte den gesamten Halsbereich vom Os occipitale bis C7/TH1 ab.

Um arteriellen und venösen Blutfluss in den bzw. aus dem Schädel zu messen, wurden retrospektiv mit dem Herzzyklus synchronisierte zweidimensionale geschwindigkeitskodierte CINE-Phasenkontrastangiographien angewendet. Diese Sequenzen wurden an den Schluss gestellt, da die Herzfrequenz erfahrungsgemäß bei vielen Probanden in den ersten Minuten der Messung abnimmt und sich auf einem niedrigeren Ruhepuls einpendelt. Entsprechend vorheriger Studien [162] wurden die Akquisitionsebenen anhand des oben genannten anatomischen Gefäßscouts gewählt. Sie sollten möglichst lotrecht zur Flussrichtung in den Aa. carotides internae und Aa. vertebrales und innerhalb der Atlasschleifen beider Seiten (von den Vertebralarterien in ihrem Verlauf über den Atlas gebildet) gelegen sein. Zudem wurden sie möglichst nahe unterhalb des Foramen magnum auf Höhe C1/C2 angelegt (siehe grüne Linie in Abbildung 15 a und b; ein zugehöriges Phasenkontrast-Schnittbild ist in Abbildung 17 im Rahmen des Reports gezeigt). Bedingt durch die Auslegung dieser Arbeit wurden Datenerfassung und -auswertung angelehnt an o.g. frühere Studien durchgeführt. Da das für die Datenauswertung verwendete Programm (s.u.) für die nichtinvasive Bestimmung des Hirndrucks

(MRICP) entwickelt wurde und aus diesem Grund die hier interessierenden Blutflüsse nicht gesondert durch die Software ausgegeben werden konnten, mussten zusätzlich zu den Blutflüssen (BF = blood flow) auch die oszillatorischen Flüsse des Liquor (CSF = cerebro-spinal fluid flow) erfasst werden. Wie schon von anderen Autoren erläutert [133, 162], gibt es bei dem verwendeten Magnetom Verio von Siemens zwei Techniken zur Erfassung von Blut- und Liquorflüssen: die Single- und die Dual-Technik. Die Dual-Technik kann gleichzeitig Flüsse mit hoher und niedriger Geschwindigkeit (zum Beispiel arteriellen oder schnellen venösen Fluss bzw. langsamen venösen Fluss oder Liquoroszillationen) durch parallele Phasenkontrastmessungen mit zwei unterschiedlichen kodierenden Geschwindigkeiten (VENC) erfassen. Dafür muss eine einzige Akquisitionsebene für beide Messungen festgelegt werden, die möglichst vertikal zum Blutfluss in den Halsgefäßen und zum Liquorfluss im zervikalen Subarachnoidalraum gelegen ist. Sofern die anatomische Möglichkeit dafür gegeben ist, bietet diese Technik den Vorteil, dass infolge der synchronen Erfassung von Blut- und Liquorfluss eine geringere Fehleranfälligkeit durch Variationen der Herzfrequenz zwischen zwei einzelnen Messungen besteht. Daher wurde, wann immer möglich, die Dual-Technik für die Datenerfassung gewählt. Die Single-Technik erfasst Blut- und Liquorfluss in zwei aufeinanderfolgenden getrennten Messgängen mit jeweils unterschiedlicher VENC. Dabei werden auch die Akquisitionsebenen getrennt gewählt und können somit genauer den anatomischen Gegebenheiten angepasst werden. Allerdings ist die Empfindlichkeit für Herzfrequenzvariationen deutlich größer, weil die zeitliche Übereinstimmung zwischen erfassten Blut- und Liquorflüssen verloren gehen kann. Bis auf diese Einschränkung sind Single- und Dual-Technik prinzipiell qualitativ und quantitativ gleichwertig.[133, 162] Die kodierenden Geschwindigkeiten (VENC) betrugen 70 - 110 cm/s für den arteriellen und schnellen venösen Fluss bzw. 8 - 12 cm/s für den langsamen venösen Fluss und Liquorfluss.

Zusätzlich zu den bereits genannten Sequenzen wurden in Normalposition noch eine T1-gewichtete 3D Magnetization-Prepared-Rapid-Acquisition-Gradient-Echo (MP-RAGE)-Sequenz und eine Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery (FLAIR)-Sequenz mit Fettsättigung akquiriert, die beide das gesamte Hirnvolumen abdeckten und zur Erfassung möglicher struktureller Anomalien oder Pathologien dienten. Weitere Parameter der verwendeten Sequenzen sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Nach den Messungen wurden die erhobenen Daten vor der weiteren Verarbeitung mittels eines mehrstelligen Buchstaben- und Zahlencodes pseudonymisiert.



**Abbildung 14:** Schnittebene der Phasenkontrastmessungen als grüne Linie im TOF-Gefäßscout (a) und in der FLASH-Sequenz. Die Bilder stammen nicht vom gleichen Probanden.

**Tabelle 7:** Sequenzparameter (Slices, Distancefactor, Matrix, FOV, Voxelgröße)

Sequenz	Slices	Distancefactor (%)	Matrix	Field Of View (mm)	Voxelgröße (mm <sup>3</sup> )
T1 FLASH	15	10	256 x 205	250 x 250	1.2 x 1.0 x 3.0
MRV	60	0	256 x 256	160 x 128	0.6 x 0.6 x 2.0
Dual	1	20	256 x 169	140 x 118	0.8 x 0.5 x 6.0
BF Single	1	20	256 x 180	140 x 118	0.8 x 0.5 x 6.0
CSF Single	1	20	256 x 166	140 x 114	0.8 x 0.5 x 6.0
MPRAGE	160	20	256 x 256	256 x 256	1.0 x 1.0 x 1.0
FLAIR	45	10	256 x 205	220 x 175	1.1 x 0.9 x 3.0

**Tabelle 8:** Sequenzparameter (Schichtdicke, TR, TE, Averages, Flipwinkel, PAT-Factor)

Sequenz	Schichtdicke (mm)	TR (ms)	TE (ms)	Averages	Flipwinkel (°)	PAT-Factor
T1 FLASH	3.0	230.00	2.48	1	90	--
MRV	2.0	23.00	5.43	1	45	2
Dual	6.0	40.25	7.19	1	20	--
BF Single	6.0	40.00	4.05	1	20	--
CSF Single	6.0	53.70	7.48	1	20	--
MPRAGE	1.0	11.00	4.76	1	15	2
FLAIR	3.0	6500.00	94.00	1	150	--

## 2.4 DATENANALYSE

### 2.4.1 ROI-FESTLEGUNG: PULSATILITY-BASED SEGMENTATION OF LUMENS

Eine Quelle für Messfehler bei der Flussquantifizierung ist die Inkonsistenz manuell festgelegter Abgrenzungen von Gefäßlumina gegenüber der Umgebung, in der kein Fluss stattfindet. Dies ist in erster Linie bedingt durch die Abhängigkeit vom Untersucher und variierenden Bildeinstellungen.[5] Für die

Nachbearbeitung der Phasenkontrast-Datensätze wurde daher die MRICP-Software Version 1.5.00 (Alperin Noninvasive Diagnostics, Miami, Florida, USA) verwendet. Diese Software bietet neben weiteren Funktionen eine semi-automatische Lösung für die Begrenzung von Gefäßlumina, basierend auf der temporalen Information pulsatischen Flusses. Es werden für jeden Pixel zeitabhängige Geschwindigkeitsverläufe berechnet und in Form einer Kurve wiedergegeben, welche die Geschwindigkeit am Ort des jeweiligen Pixels als Funktion der Zeit darstellt (Abbildung 16 a, aus [5]). Das geschieht anhand der im Phasenkontrastdatensatz enthaltenen 32 CINE-Phasenkontrastbilder, die den gesamten Herzzyklus abbilden. Diese Geschwindigkeitskurven werden durch die Software zur Identifikation der Lumenbegrenzungen herangezogen, wobei im Ganzen vier Schritte notwendig sind (vgl. Alperin et al. 2003 [5]): (i) Als erstes wird über manuelle Auswahl eines repräsentativen Pixels, der innerhalb des Gefäßlumens liegt, eine Referenz-Geschwindigkeitskurve ausgewählt. Der Grad der Ähnlichkeit zwischen dieser Referenzkurve und den Kurven anderer Pixel in unmittelbarer Nachbarschaft bildet die Grundlage dieser Methode und wird durch einen Kreuzkorrelationskoeffizienten (cross correlation coefficient, CC coefficient)  $P_{xy}$  quantifiziert:

$$P_{XY} = \frac{\sum_{k=0}^N (R_k - \bar{R}) (V_{XYk} - \bar{V}_{XY})}{\sqrt{\sum_{k=1}^N (R_k - \bar{R})^2 \sum_{k=1}^N (V_{XYk} - \bar{V}_{XY})^2}}$$

(Wobei  $V_{xy}$  der Geschwindigkeitswert eines Pixels am Ort XY, R die Referenzgeschwindigkeitskurve, k der Zeitindex und N die Anzahl der Bilder im Zeitverlauf sind); (ii) Durch die Software wird im zweiten Schritt aus dieser Information eine sogenannte Kreuzkorrelationskarte ("CC map") erstellt, die den Grad der Ähnlichkeit der Geschwindigkeitskurven widerspiegelt. (iii) Um Pixel, die das interessierende Lumen bilden, von Hintergrundpixeln zu unterscheiden, wird im dritten Schritt ein CC-Schwellenwert generiert. Dafür wird ein Histogramm erstellt, das (für Schwellenwerte zwischen 0,3 und 0,9 und in Schritten von 0,025) die Anzahl an Pixeln mit einem CC-Wert über dem jeweiligen Schwellenwert abbildet (Abbildung 16 b aus [5]). Meistens setzt sich dieses Histogramm aus drei Bereichen zusammen. Im Bereich A nimmt mit sinkendem Schwellenwert die Anzahl der Pixel rasch zu und diese sind meistens weit innerhalb des tatsächlichen Lumens. Bereich B ist charakterisiert durch einen flachen Anstieg der Pixelzahl bei abnehmendem Schwellenwert. Die enthaltenen Pixel reichen bis nahe an die Grenze des Lumens heran. In Bereich C nimmt, vergleichbar mit A, die Pixelzahl bei sinkender Schwelle wieder rasch zu, enthaltene Pixel reichen bis außerhalb des Gefäßlumens. Der Schwellenwert für die endgültige Festlegung der Region of Interest (ROI) wird am Übergang zwischen den Bereichen B und C gewählt, wo ein starker Anstieg der Pixelzahl pro Schwellenänderung stattfindet. (iv) Als letztes wird allen Pixeln mit einem CC-Wert  $\geq$  Schwellenwert der Wert Eins und allen anderen Pixeln der Wert Null zugeordnet. Dann führt die Software eine schrittweise Überprüfung jeweilig benachbarter Pixel durch und legt die Lumengrenze als eine Linie von Null-Pixeln fest, die einen zusammenhängenden Bereich von Eins-Pixeln umgeben. Im ROI sind also alle Pixel enthalten, deren CC-Wert oberhalb des Schwellenwerts liegt.[5]

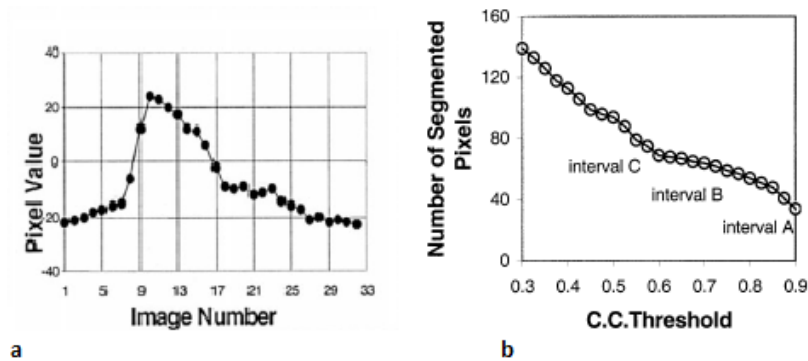


Abbildung 15 a: Geschwindigkeitskurve eines Referenzpunktes im Bereich des oberen zervikalen Rückenmarkskanals auf Höhe C2; b: Histogramm der Anzahl der detektierten Pixel bezogen auf den CC-Schwellenwert (aus Alperin N. and Lee S.H., PUBS: pulsatility-based segmentation of lumens conducting non-steady flow. Magnetic Resonance in Medicine, 2003. 49(5): p. 934-944 [5], mit freundlicher Genehmigung von John Wiley an Sons, © 2003 Wiley-Liss, Inc.)

## 2.4.2 BESTIMMUNG DER HÄMODYNAMISCHEN PARAMETER

Es wurden durch die angewendete CINE-Phasenkontrastangiographie pro Herzzyklus insgesamt 32 Bilder des Flusses durch die Bildebene akquiriert. Durch Anwendung oben genannter MRICP-Software wurden unter Einbeziehung aller 32 Bilder durchschnittliche volumetrische Flussraten folgender ROIs ermittelt:

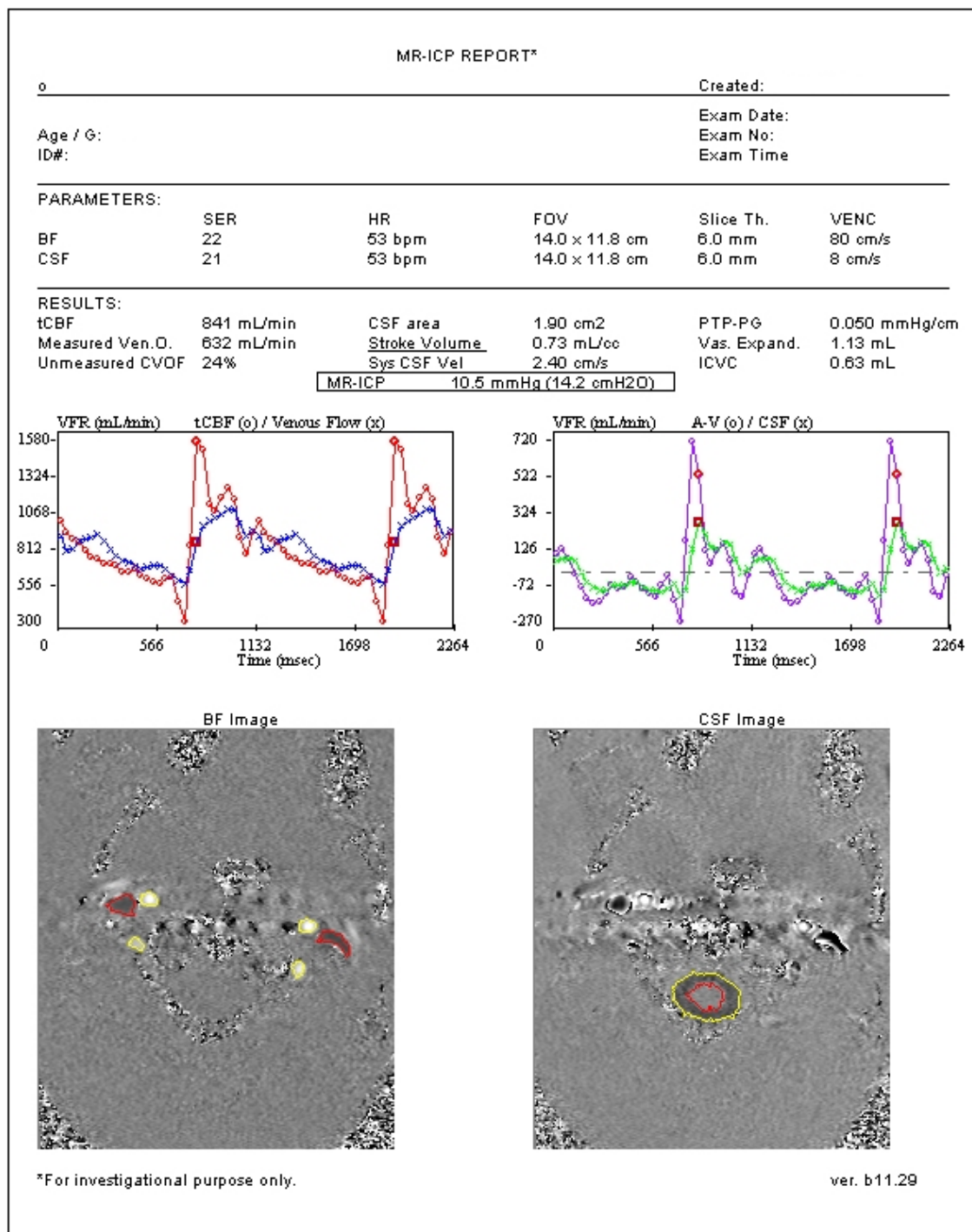
- rechte und linke Arteria carotis interna (right / left internal carotid artery, RICA / LICA)
- rechte und linke Arteria vertebralis (right / left vertebral artery, RVA / LVA)
- rechte und linke Vena jugularis interna (right / left internal jugular vein, RIJV / LIJV)
- sekundäre venöse Abflüsse (benötigt von der Software, in dieser Studie aber nicht weiter berücksichtigt): Vertebralvenen (vertebral veins, VV), Epiduralvenen (epidural veins, EV), tiefe Halsvenen (deep cervical veins, DCV)

Geschwindigkeitsbedingte Messfehler wurden dabei, sofern es notwendig und möglich war, automatisch durch die Software oder manuell korrigiert. War dies nicht möglich, wurde der entsprechende Proband retrospektiv ausgeschlossen (n=2). Aus den direkt gemessenen Flüssen wurden folgende Parameter abgeleitet:

- totaler cerebraler Blutfluss (total cerebral blood flow, TCBF = LICA + RICA + RVA + LVA)
- gesamter jugularvenöser Abstrom (total jugular venous flow, totJugVenFlow = RIJV + LIJV)
- sekundärvenöser Abstrom (secondary venous flow, SVF = VV + EV + DCV)
- totaler venöser Abstrom (total venous outflow, TVO = totJugVenFlow + SVF)

Es gilt die Voraussetzung, dass Blut, das in den Schädel hineinfließt, diesen auch vollständig wieder verlassen muss. Daher wurde die Differenz des TCBF und des TVO als nicht erfasster venöser Abstrom über kleine bis kleinste venöse Gefäße angenommen und in Prozent des TCBF angegeben (UMVOF, unmeasured venous outflow). Von den zuletzt genannten Werten wurde nur der TCBF und der totJugVenFlow in die statistische Auswertung mit einbezogen. Die Abbildungen 17 und 18 zeigen beispielhafte durch die Software erstellte Auswertungsberichte.





**Abbildung 16:** Beispiel für einen MRICP-Report (Oben: allgemeine Daten und Sequenzparameter; Mitte: Flusswerte und Diagramme; Unten links: Phasenkontrastbild mit Markierung von A. carotis interna, A. vertebralis und V. jugularis interna beidseits; Unten rechts: Phasenkontrastbild des Spinalkanals; Dieser Proband weist keine detektierbaren sekundären Venen auf)

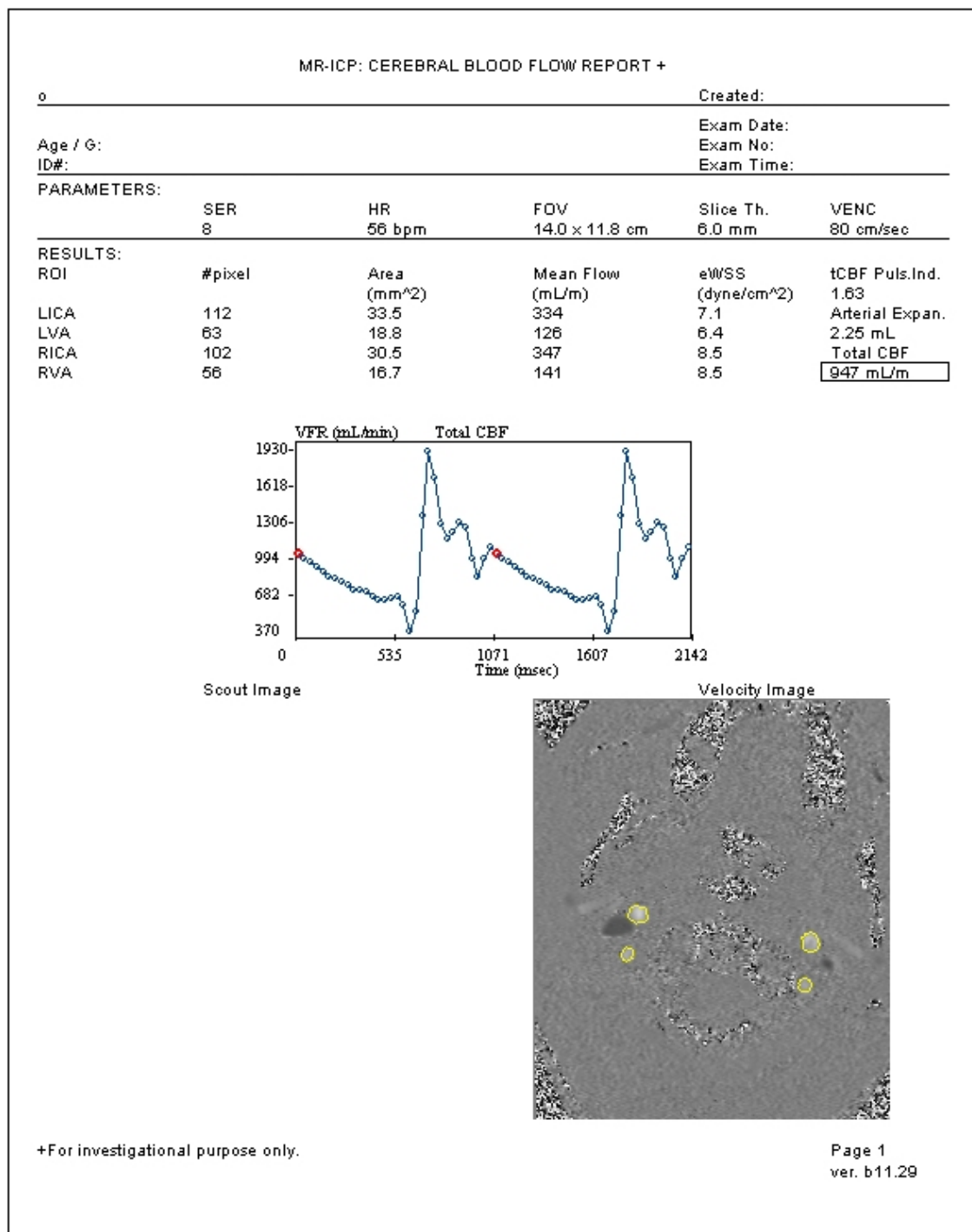


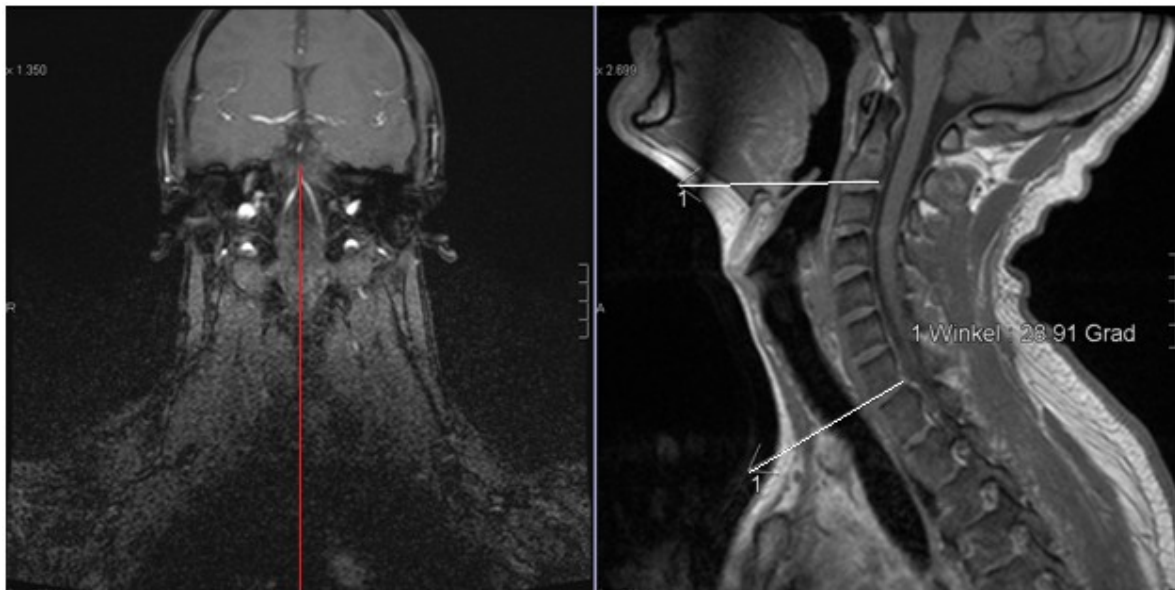
Abbildung 17: Beispiel für einen TCBF-Report (Oben: allgemeine Daten und Sequenzparameter; Mitte: Flusswerte und Diagramme; Unten: Phasenkontrastbild mit Markierung der Aa. carotides internae und Aa. vertebrales)

### 2.4.3 ZERVIKALE ANGULATION

Für diese Studie war es naheliegend, die MRT zur Erfassung der zervikalen Angulation zu verwenden. Die MRT ermöglicht es, ohne Belastung mit ionisierender Strahlung die genauen Positionen zu dokumentieren, in der auch die Flussmessungen erfolgten. Unter Übertragung von Konzepten aus der konventionellen Röntgentechnik wurden Winkelmessungen der Halswirbelsäule in den oben beschriebenen T1-gewichteten sagittalen FLASH-Sequenzen durchgeführt. Die Bilder wurden in das PACS syngo Imaging VB36C der Firma Siemens eingelesen und mit der integrierten Winkel-Funktion bearbeitet. Die Konzepte der Cobb-Winkel-Bestimmung und der posterioren Tangente wurden verglichen. Außerdem wurden zur Quantifizierung des Bewegungsumfangs der oberen HWS die Winkel im occipito-atlanto-axialen Segment ausgemessen.

#### 2.4.3.1 SAGITTALE COBB-WINKEL

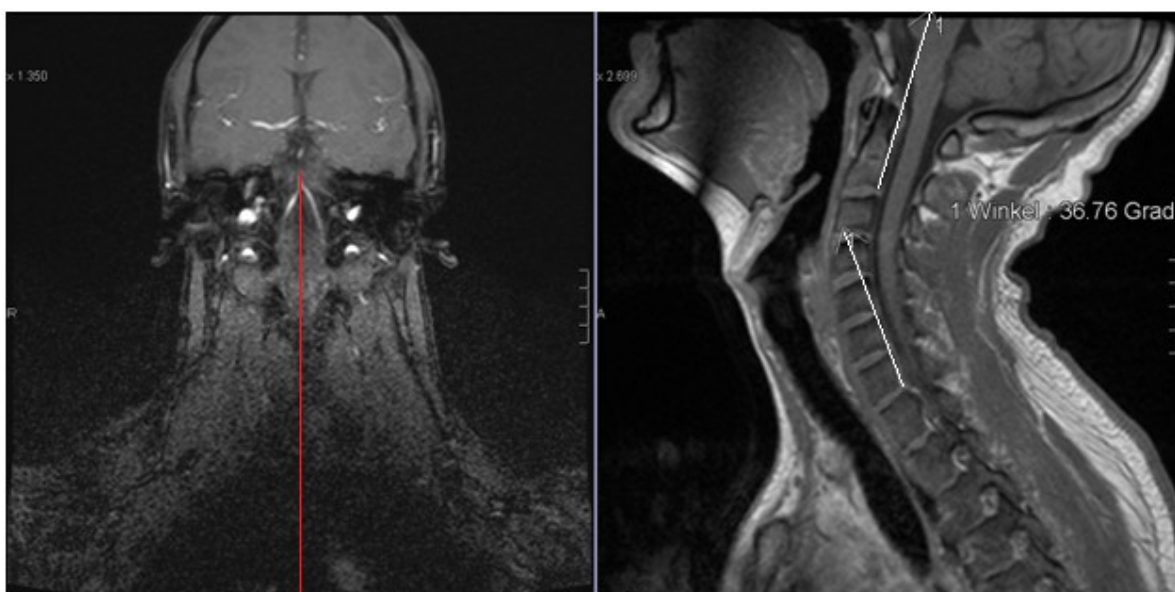
1935 wurde die Anwendung von Vertikalen auf die Verlängerungen von Wirbelkörperendplattenlinien aus konventionellen Röntgenbildern erstmals von Lippman vorgestellt. 1948 wurde diese Methode von Cobb bekannt gemacht, ursprünglich zur Quantifizierung des Ausmaßes einer Skoliose. Bei dieser 4-Linien-Technik wird der Winkel zwischen den beiden Vertikalen in deren Schnittpunkt gemessen. 1962 wurde sie von Drexler modifiziert, indem er Tangenten an die Endplatten der Wirbel anlegte und direkt den Winkel zwischen diesen in deren Schnittpunkt maß (2-Linien-Cobb-Methode). Beide Techniken sind bei der konventionellen Röntgenbildgebung weithin etabliert und werden als Methode der Wahl bei der Bestimmung von Skoliose, Lordose und Kyphose angesehen.[65] Letztere Version wurde auch in der vorliegenden Studie eingesetzt, indem Tangenten an die unteren Endplatten des zweiten und des siebten Halswirbelkörpers gelegt wurden. Die sagittale Schnittebene wurde zentral gewählt, wobei die Ausrichtung anhand der coronaren Localizer-Aufnahmen erfolgte (siehe Abbildung 19). Bezugspunkt für Rotationsrichtung war die Tangente an C7. Rotation im Uhrzeigersinn wurde als positiv, gegen den Uhrzeigersinn als negativ definiert. Zur Darstellung der großen Schwankungsbreite der HWS-Angulation in der klinischen Routine (definitionsgemäß in diesem Sinne als Normalposition bezeichnet) wurden bereits aus einem anderen Studienvorhaben vorliegende Daten einer retrospektiven Ausmessung von zervikalen Cobb-Winkeln bei 90 klinischen Patienten verwendet. Sie wurden dem Autor der vorliegenden Arbeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Diese Daten waren erhoben worden, indem nach oben genannten Kriterien die sagittalen Cobb-Winkel der HWS anhand der vorliegenden MR-Bilder bestimmt wurden. Die verwendeten Datensätze entstanden im Rahmen der klinischen Routine und aus klinischer Indikation. Es handelte sich um 90 konsekutive MR-tomographische Darstellungen der HWS ohne weitere Selektion, Einschluss- oder Ausschlusskriterien. Sämtliche Daten wurden an demselben MR-Tomographen (s.o.) erhoben.



**Abbildung 18: Cobb-Winkel (2-Linien-Technik) C2 - C7 in Reklination**

#### 2.4.3.2 POSTERIORE TANGENTE

Die Methode der posterioren Tangente nach Harrison wurde 1986 entwickelt. Dieser legte an lateralen Röntgenbildern der Wirbelsäule Tangenten an die posteriore Begrenzung jedes Wirbelkörper, um die einzelnen segmentalen Winkel auszumessen und dadurch bessere Informationen über den Krümmungsverlauf zu erhalten.[65] In einer Modifikation dieser Technik wurden in der vorliegenden Studie die posterioren Tangenten an die Wirbelkörper C2 und C7 angelegt und der Winkel in deren Schnittpunkt gemessen, um die Gesamtkrümmung der HWS zu bestimmen (siehe Abbildung 20). Auch hier war die Tangente an C7 als Bezugspunkt für die Rotationsrichtung. Rotation im bzw. gegen den Uhrzeigersinn als positiv bzw. negativ definiert. Die Schnittebene wurde mit Hilfe des coronaren Localizers gewählt.



**Abbildung 19: Winkel zwischen posteriore Tangenten nach Harrison, C2 - C7 in Reklination**

#### 2.4.3.3 WINKEL IM OCCIPITO-ATLANTO-AXIALEN SEGMENT

Für Winkelbestimmungen im occipito-atlanto-axialen Segment stellt sich die Frage nach der Bezugslinie im Bereich der Schädelbasis. Bei der McGregor-Linie handelt es sich um die Verbindungslinie zwischen posterosuperiorem Begrenzungspunkt des harten Gaumens und dem kaudalsten Punkt des Os occipitale in der Mittellinie. Shoda et al. fanden für sie in Relation zu vergleichbaren Bezugslinien an der Schädelbasis die beste Reproduzierbarkeit und Reliabilität.[155] Aus diesem Grund wurde sie für die Winkelbestimmung im occipito-atlanto-axialen Segment als Bezugspunkt festgelegt. Bestimmt wurde der Winkel zwischen McGregor-Linie und posteriorer Tangente von C2 (siehe Abbildung 21). Definition der Rotationsrichtungen und Wahl der Schichtebene fanden analog dem oben Beschriebenen statt. Um die Bewegungskomponente zwischen Atlas und Axis quantifizieren zu können, wurde der Winkel zwischen posteriorer Tangente des Wirbelkörpers C2 und der Tangente an die kranialen Begrenzungen des vorderen und hinteren Atlasbogens gemessen. Als Referenzpunkt wurde C1 gewählt. Schichtwahl und Definition der Rotationsrichtung erfolgten analog zu obigen Erklärungen (siehe Abbildung 22).

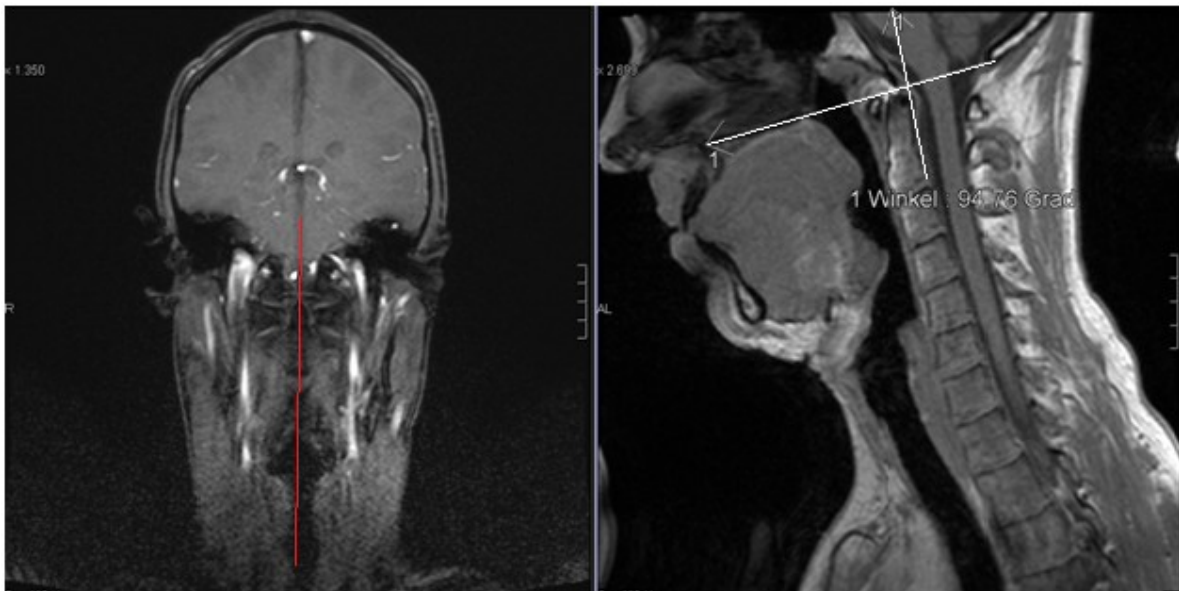


Abbildung 20: Winkel zwischen McGregor-Linie und posteriorer Tangente C2 in Inklination

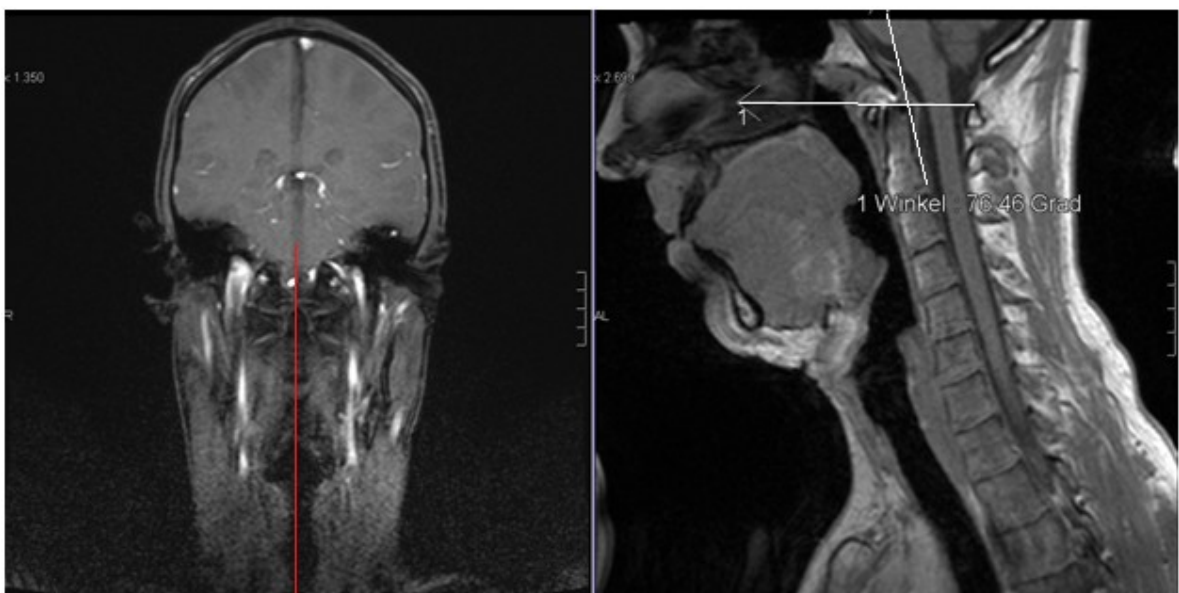


Abbildung 21: Winkel zwischen oberer Tangente der Atlasbögen und posteriorer Tangente C2 in Inklination

#### 2.4.4 ANALYSE DER MRV-BILDER

Neben der oben genannten quantitativen Auswertung der gemessenen Blutflüsse wurde der venöse Abstrom mit Hilfe der MRV-Bilder von einem erfahrenen Reader mit mehrjähriger Erfahrung qualitativ ausgewertet. Analog zur Studie von Pomschar et al. [127] wurde dabei folgendes Verfahren angewendet: Die MRV-Rohdatensätze und die MIP-rekonstruierten Bilder wurden visuell begutachtet. Der Grad des sekundärvenösen Abstroms über die verschiedenen Kanäle des VVS wurde anhand einer Likert-Skala in sechs Grade klassifiziert: 1 - kein sekundärvenöser Abstrom; 2 - minimaler sekundärvenöser Abstrom; 3 - milder sekundärvenöser Abstrom; 4 - deutlicher sekundärvenöser Abstrom in einem der drei erfassten Abflusspfade, namentlich Vertebralvenen, Epiduralvenen oder tiefe Halsvenen; 5 - deutlicher sekundärvenöser Abstrom in zwei der drei Abflusspfade; 6 - maximaler sekundärvenöser Abfluss über alle drei Abflusswege. [127] Die Auswertung erfolgte hinsichtlich der Messposition und dem jeweiligem Probanden bzw. Datensatz verblindet. Weil die MRV Aufnahmen der Inklinaton eines Probanden fehlten, wurde bei diesem komplett auf die MRV Auswertung verzichtet.

### 2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 22 (International Business Machines Corporation (IBM), Armonk, New York, USA) und Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).

Es wurden sowohl die absoluten durch die MRICP-Software ermittelten Flusswerte als auch die relativen auf den jeweiligen TCBF normalisierten Flusswerte in die Auswertung mit einbezogen. Zunächst wurden sämtliche Parameter innerhalb ihrer Gruppe (Inklination, Reklination und Normalposition) mittels des Kolmogorow-Smirnow- und des Shapiro-Wilk-Tests (ergänzt durch Q-Q-Diagramme, trendbereinigte Q-Q-Diagramme und Boxplots) auf Normalverteilung getestet. Daraufhin erfolgte für die Beschreibung der erhobenen Daten die Aufbereitung in Form von Lagemaßen (Mittelwert, Median) und Streuungsmaßen (Standardabweichung, Interquartilsbereich).

Um den Effekt der Intervention auf die Flüsse der unterschiedlichen Gefäße zu evaluieren, wurde ein lineares gemischtes Modell gewählt, das sowohl feste Effekte (Änderung der Kopfposition) als auch zufällige (probandenbezogene) Effekte beinhaltet. Es wurden alle drei Kopfpositionen gegeneinander verglichen. Aufgrund der Nominalskalierung dieser Intervention erfolgte die Ausgabe nicht in Form einer Geradensteigung, sondern eines Schätzwertes mit derselben Einheit wie die jeweilige Bezugsgröße, welche rational skaliert war.

Zur Evaluation einer eventuellen festen Beziehung zwischen Ausmaß der HWS-Angulation und den jeweils assoziierten Flusswerten der verschiedenen gemessenen Gefäße wurden diese zueinander in Beziehung gesetzt. Hierfür wurde eine lineare Regressionsanalyse (Winkel als unabhängige Variable vs. Fluss als abhängige Variable) angewendet. Ebenfalls einer Regressionsanalyse unterzogen wurden die Differenzen der Flusswerte der Arterien untereinander zwischen Inklination und Normalposition bzw. Reklination und Normalposition, sowie der beiden Jugularvenen. Das geschah, um zu eruieren, ob bei Änderung der Kopfposition Flussveränderungen in einem Gefäß spezifische gleich- oder gegengerichtete Änderungen in einem anderen Gefäß nach sich ziehen.

Um die visuell erhobenen Scores der MRV-Bilder jeder Kopfposition nichtparametrisch zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Test zum Vergleich von abhängigen Stichproben verwendet. Er bildet eine Rangreihe der absoluten Wertepaardifferenzen (Wertepaare Inklination vs. Normalposition, Reklination vs. Normalposition und Inklination vs. Reklination) und testet diese gegeneinander. [29]



Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $> 0,05$  als nicht signifikant und von  $\leq 0,05$  als signifikant definiert.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 DESKRIPTIVE STATISTIK

#### 3.1.1 WINKELMESSUNGEN

Alle der 24 in die Studie eingeschlossenen gesunden Probanden wiesen eine altersgerechte und gesunde Halswirbelsäule mit entsprechend schmerzfreiem und uneingeschränktem Bewegungsumfang auf. Die Lage- und Dispersionsmaße der gemessenen HWS-Winkel im unteren Bereich (C2 - C7) und im occipito-atlanto-axialen Segment (Occ-C2) sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die zugehörige grafische Veranschaulichung ist in den Abbildungen 23 bis 26 in Form von Boxplots dargestellt, für deren x-Achsen folgende Kodierung gilt: 1,0 = Inklinatation, 2,0 = Normalposition, 3,0 = Reklination. Tabelle 10 und die Abbildungen 27 und 28 fassen zudem vergleichend die Kennwerte der 90 klinischen Patienten und ihrer Cobb-Winkel zusammen.

**Tabelle 9: Lage- und Dispersionsmaße der gemessenen Winkel; Angaben in Grad**

n = 24 Angaben in Grad		Position	Lagemaße		Dispersionsmaße	
			Arithmeti- sches Mittel	Median	Standard- ab- weichung	Interquar- tilsbereich
<b>Untere Halswirbelsäule (C2 - C7)</b>	Cobb	Inklinatation	-13,11	-14,71	10,00	16,54
		Normalposition	4,00	3,77	7,88	12,97
		Reklination	26,81	27,68	8,19	11,10
	Posteriore Tangente	Inklinatation	-3,72	-3,14	12,34	14,30
		Normalposition	11,70	12,10	12,12	14,47
		Reklination	37,73	37,15	10,52	12,07
<b>Obere Halswirbelsäule (Occipito- atlanto-axiales Segment; Occ - C2)</b>	C1 - C2	Inklinatation	84,51	84,39	5,82	7,72
		Normalposition	82,39	82,59	5,76	6,75
		Reklination	78,74	78,16	7,59	10,15
	McGregor - C2	Inklinatation	97,06	95,53	5,77	8,36
		Normalposition	90,76	89,77	6,46	8,38
		Reklination	85,06	86,86	9,01	17,09

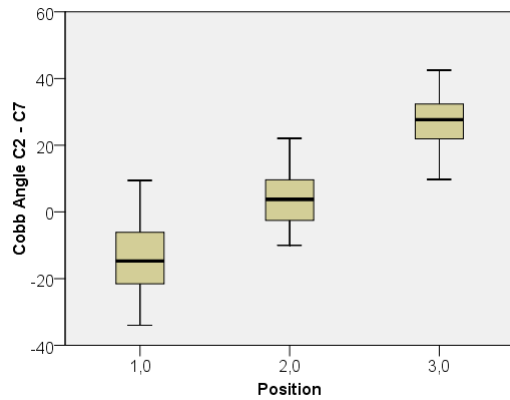


Abbildung 22: Boxplot Cobb-Winkel nach Kopfpositionen

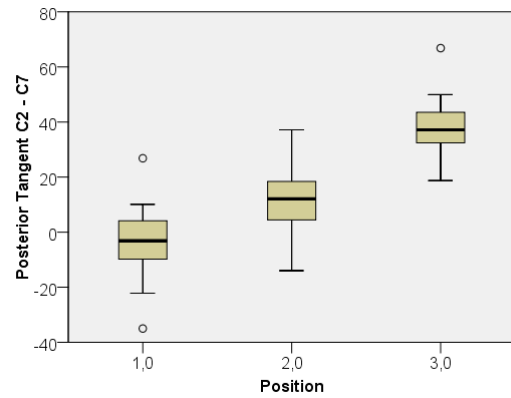


Abbildung 23: Boxplot posteriore Tangente nach Kopfpositionen

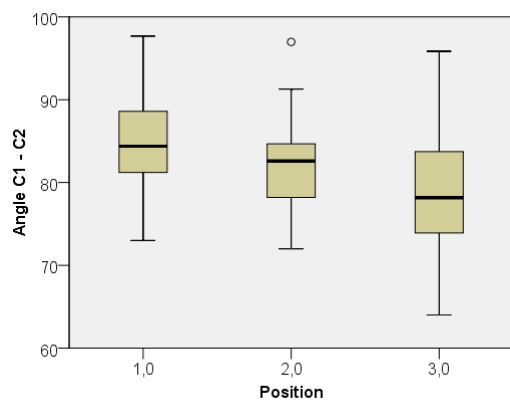


Abbildung 24: Boxplot Winkel C1 - C2 nach Kopfpositionen

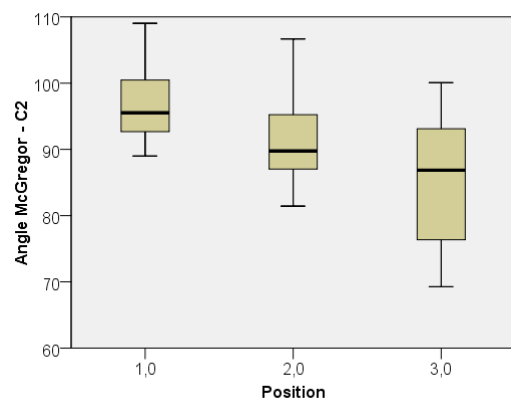


Abbildung 25: Boxplot Winkel McGregor-Linie - C2 nach Kopfpositionen

Tabelle 10: Kenndaten von klinischen Patienten und Studienteilnehmern bzgl. Altersstruktur und Cobb-Winkel in "Normalposition"

		Lagemaße		Dispersionsmaße			
		Arithmetisches Mittel	Median	Standardabweichung	Interquartilsbereich	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	Studienteilnehmer n = 24	26	27	2	3	23	32
	Patienten n = 90	53	55	19	28	10	94
Cobb "Normalposition" in Grad	Studienteilnehmer n = 24	4	4	8	13	-10	22
	Patienten n = 90	9	9	16	17	-30	48



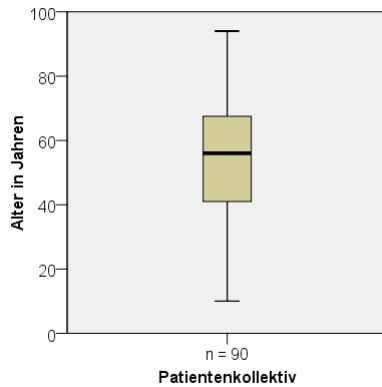


Abbildung 26: Boxplot Patientenalter

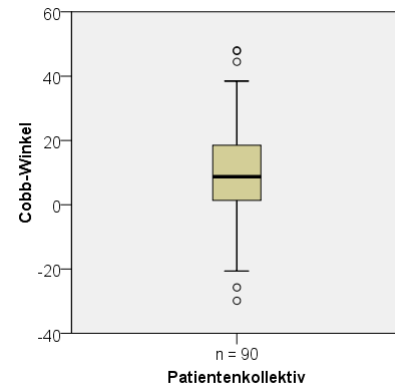


Abbildung 27: Boxplot "Normalposition" der Patienten

### 3.1.2 GEFÄßFLÜSSE ABSOLUT UND NORMALISIERT AUF TCBF

Für alle 24 Probanden wurden die Flussdaten mittels der Dual-Sequenz erhoben. Bei zwei Männern und einer Frau wurde zusätzlich bei unregelmäßiger Herzfrequenz eine Single-Sequenz ergänzt und in die Auswertung mit aufgenommen. In den Tabellen 11 bis 14 und den Abbildungen 29 bis 47 sind die deskriptiven Daten analog den oben dargestellten Winkeln und getrennt nach Arterien bzw. Venen aufgeführt. Dabei sind zuerst die absolut gemessenen Flusswerte und dann die relativen auf den jeweiligen totalen zerebralen Blutfluss (TCBF) normalisierten Werte wiedergegeben. Außerdem wurde die in Normalposition stärker durchflossene Jugularvene als dominante Vene und die Jugularvene der Gegenseite als nicht-dominante Vene definiert und zusätzlich ausgewertet. Die Summation des jugularvenösen Flusses ist als totaler jugularvenöser Fluss (totJugVenFlow) aufgeführt. In Tabelle 15 sind die Beträge der Differenzen der Flusswerte zwischen den verschiedenen Kopfpositionen mit den entsprechenden Lage- und Dispersionsmaßen sowohl absolut als auch bezogen auf den TCBF dargestellt. Die Abbildungen 48 und 49 enthalten eine Darstellung der Flussdifferenzen zwischen den Kopfpositionen ohne Beträge ebenfalls absolut bzw. relativ zum TCBF.

Tabelle 11: Lage- und Dispersionsmaße der Arterien absolut (Fortsetzung auf der folgenden Seite)

n = 24	Position	Lagemaße		Dispersionsmaße	
		Arithmetisches Mittel	Median	Standardabweichung	Interquartilsbereich
TCBF (ml/min)	Inklination	802	816	119	151
	Normalposition	803	791	117	170
	Reklination	780	778	100	112
LICA flow (ml/min)	Inklination	280	276	52	79
	Normalposition	283	278	60	98
	Reklination	266	266	48	70
RICA flow (ml/min)	Inklination	277	264	54	97
	Normalposition	278	279	50	84
	Reklination	271	267	46	80
LVA flow (ml/min)	Inklination	127	131	41	59
	Normalposition	126	126	45	57
	Reklination	129	124	46	77

<b>RVA flow (ml/min)</b>	Inklination	118	117	40	41
	Normalposition	115	114	30	38
	Reklination	113	106	33	34

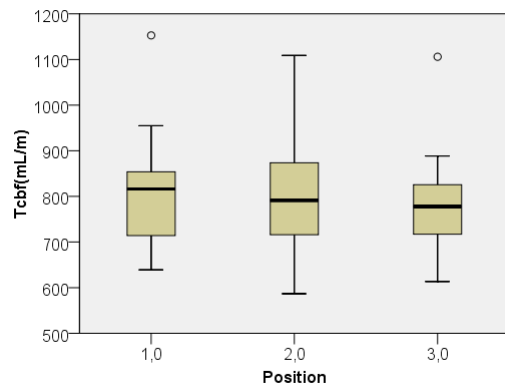


Abbildung 28: Boxplot TCBF nach Kopfpositionen

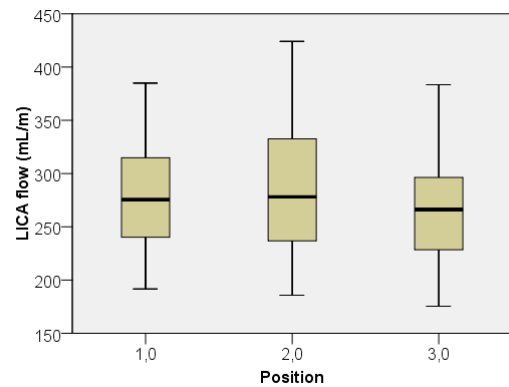


Abbildung 29: Boxplot LICA flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen

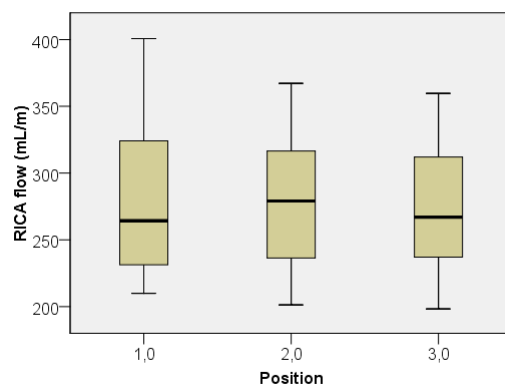


Abbildung 30: Boxplot RICA flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen

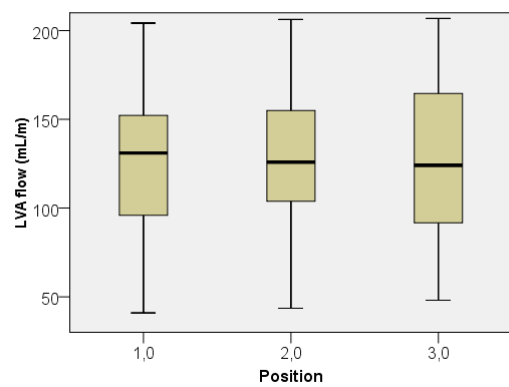


Abbildung 31: Boxplot LVA flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen

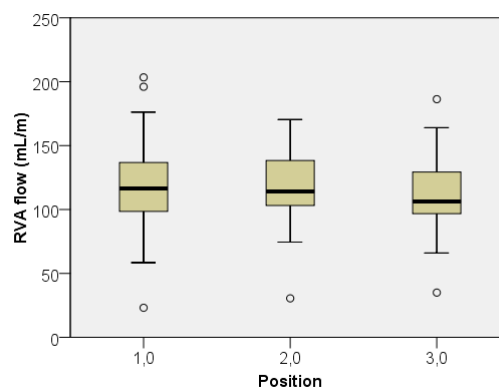
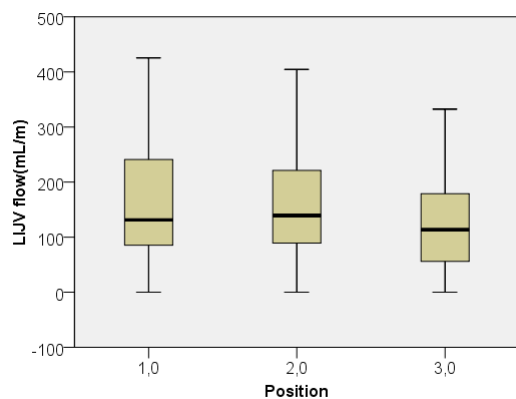


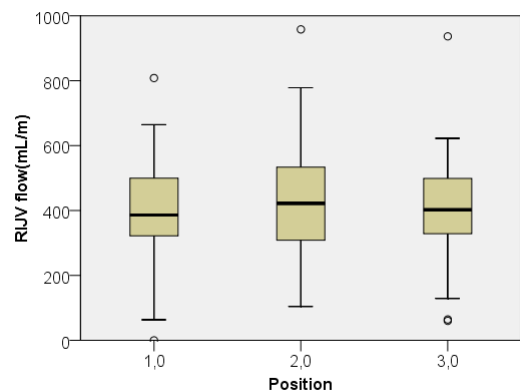
Abbildung 32: Boxplot RVA flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen

**Tabelle 12: Lage- und Dispersionsmaße der Venen absolut**

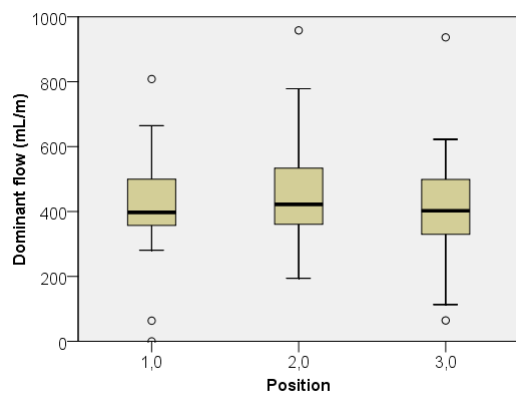
n = 24	Position	Lagemaße		Dispersionsmaße	
		Arithmetisches Mittel	Median	Standardabweichung	Interquartilsbereich
<b>LIJV flow (ml/min)</b>	Inklination	167	131	126	161
	Normalposition	163	139	118	150
	Reklination	138	114	97	128
<b>RIJV flow (ml/min)</b>	Inklination	388	386	186	187
	Normalposition	443	422	199	229
	Reklination	409	402	185	175
<b>Dominant (ml/min)</b>	Inklination	413	397	165	149
	Normalposition	469	422	171	181
	Reklination	418	402	172	174
<b>Nondominant (ml/min)</b>	Inklination	143	119	103	104
	Normalposition	137	134	87	109
	Reklination	128	103	90	115
<b>totJugVenFlow (ml/min)</b>	Inklination	556	551	171	162
	Normalposition	606	555	175	203
	Reklination	547	593	175	203



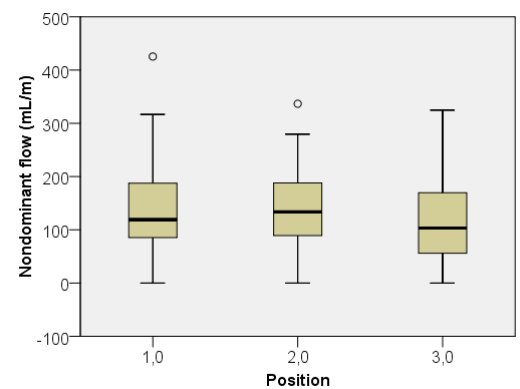
**Abbildung 33 : Boxplot LIJV flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen**



**Abbildung 34: Boxplot RIJV flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen**



**Abbildung 35: Boxplot dominant flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen**



**Abbildung 36: Boxplot nondominant flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen**

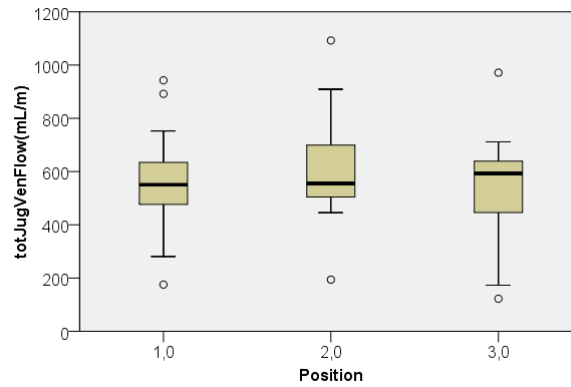


Abbildung 37: Boxplot des totalen jugularvenösen Flusses (absolute Werte) nach Kopfpositionen

Tabelle 13: Lage- und Dispersionsmaße der Arterien in Prozent von TCBF

n = 24	Position	Lagemaße		Dispersionsmaße	
		Arithmetisches Mittel	Median	Standardabweichung	Interquartilsbereich
LICA flow % TCBF	Inklination	35	35	4	5
	Normalposition	35	35	4	7
	Reklination	34	35	4	6
RICA flow % TCBF	Inklination	35	35	4	5
	Normalposition	35	34	4	6
	Reklination	35	34	4	4
LVA flow % TCBF	Inklination	16	16	5	5
	Normalposition	16	15	5	6
	Reklination	16	15	5	7
RVA flow % TCBF	Inklination	15	15	4	4
	Normalposition	15	15	4	4
	Reklination	15	15	4	4

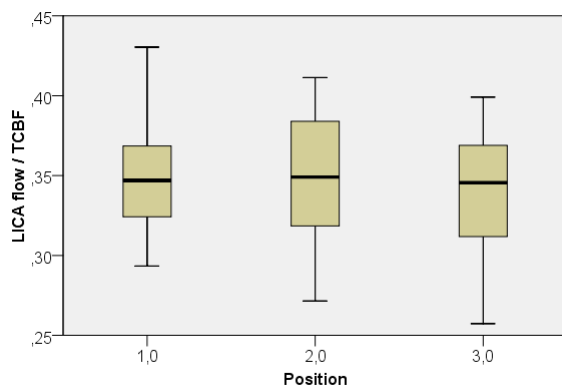


Abbildung 38: Boxplot LICA in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen

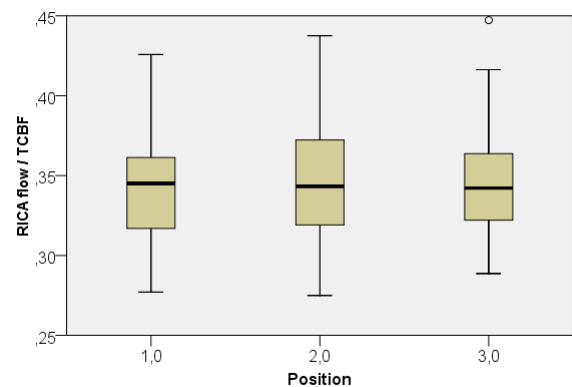


Abbildung 39: Boxplot RICA in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen

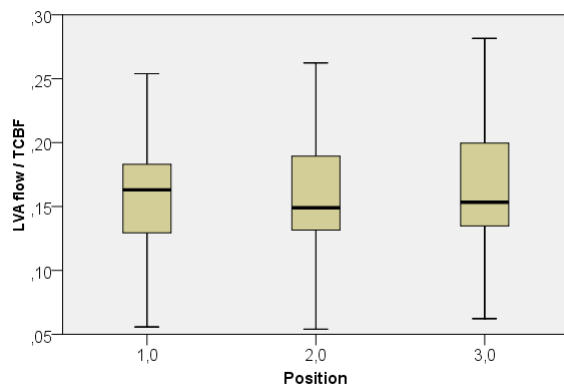


Abbildung 40: Boxplot LVA in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen

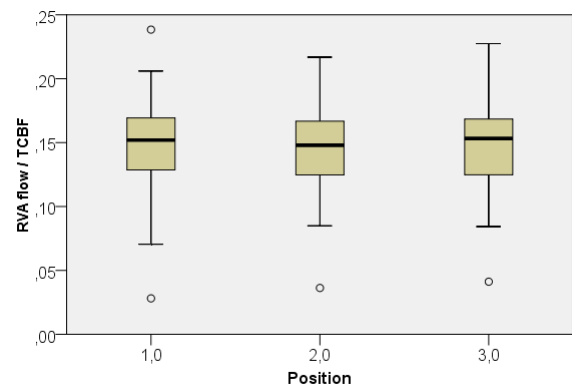
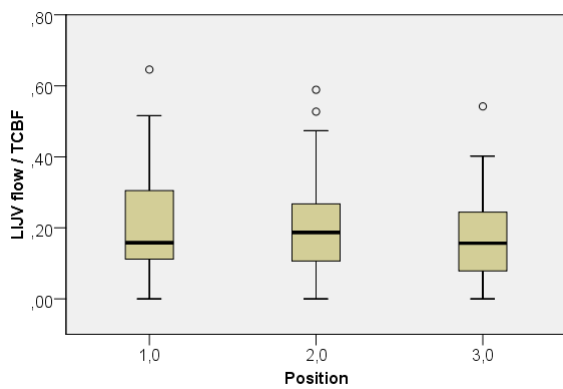


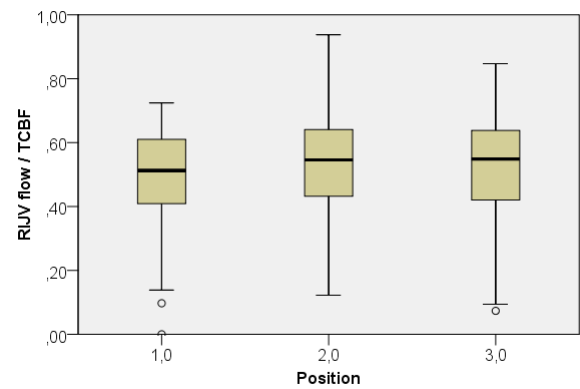
Abbildung 41: Boxplot RVA in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen

Tabelle 14: Lage- und Dispersionsmaße der Venen in Prozent von TCBF

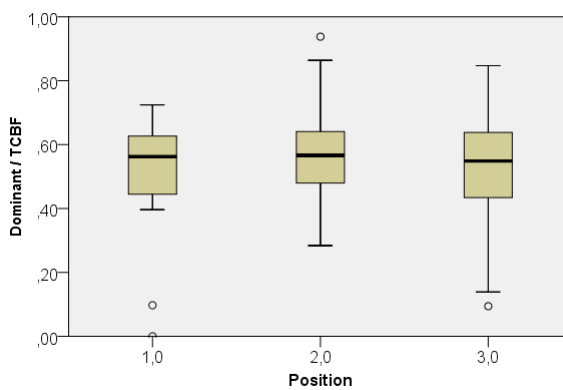
n = 24	Position	Lagemaße		Dispersionsmaße	
		Arithmetisches Mittel	Median	Standard-abweichung	Interquartils-bereich
LIJV flow % TCBF	Inklination	22	16	17	20
	Normalposition	21	19	16	17
	Reklination	18	16	14	17
RIJV flow % TCBF	Inklination	47	51	20	21
	Normalposition	54	55	19	22
	Reklination	51	55	19	22
Dominant % TCBF	Inklination	51	56	17	19
	Normalposition	57	57	15	17
	Reklination	53	55	18	21
Nondominant % TCBF	Inklination	18	15	13	17
	Normalposition	17	17	11	13
	Reklination	17	15	12	16
totJugVenFlow % TCBF	Inklination	69	74	18	22
	Normalposition	75	75	15	14
	Reklination	70	75	19	18



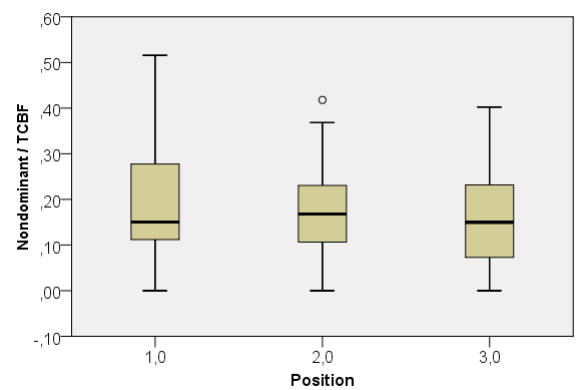
**Abbildung 42: Boxplot LIJV in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen**



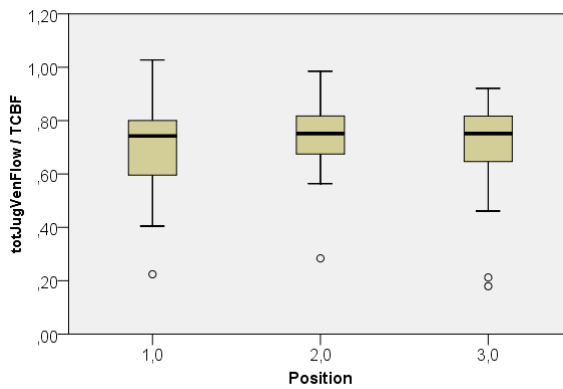
**Abbildung 43: Boxplot RIJV in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen**



**Abbildung 44: Boxplot der dominanten Jugularvene in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen**



**Abbildung 45: Boxplot der nicht-dominanten Jugularvene in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen**



**Abbildung 46: Boxplot des totalen jugularvenösen Flusses in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen**

Tabelle 15: Differenzbeträge der Flusswerte für die verschiedenen Kopfpositionen; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimum, MAX: Maximum

		MW ± SD	MIN	MAX			MW ± SD	MIN	MAX
LICA flow (ml/min)	n - i	23 ± 15	1	51	LICA flow %TCBF	n - i	2 ± 1	0	5
	n - r	27 ± 19	2	75		n - r	2 ± 1	0	4
	i - r	21 ± 15	1	52		i - r	2 ± 1	0	6
RICA flow (ml/min)	n - i	21 ± 20	0	86	RICA flow %TCBF	n - i	2 ± 1	0	6
	n - r	17 ± 12	1	43		n - r	1 ± 1	0	3
	i - r	24 ± 17	0	60		i - r	2 ± 1	0	5
LVA flow (ml/min)	n - i	15 ± 14	2	57	LVA flow %TCBF	n - i	1 ± 1	0	5
	n - r	14 ± 14	0	68		n - r	1 ± 1	0	7
	i - r	11 ± 9	0	34		i - r	2 ± 1	0	4
RVA flow (ml/min)	n - i	14 ± 13	0	50	RVA flow %TCBF	n - i	1 ± 1	0	3
	n - r	13 ± 9	1	32		n - r	1 ± 1	0	3
	i - r	14 ± 12	1	56		i - r	1 ± 1	0	4
totJugVenFlow (ml/min)	n - i	88 ± 90	3	302	totJugVenFlow %TCBF	n - i	11 ± 11	0	36
	n - r	79 ± 82	1	336		n - r	10 ± 8	2	38
	i - r	108 ± 88	5	300		i - r	13 ± 11	1	37
LIJV flow (ml/min)	n - i	49 ± 49	0	231	LIJV flow %TCBF	n - i	6 ± 7	0	35
	n - r	48 ± 59	0	291		n - r	6 ± 7	0	33
	i - r	64 ± 59	0	244		i - r	8 ± 7	0	29
RIJV flow (ml/min)	n - i	89 ± 91	10	304	RIJV flow %TCBF	n - i	11 ± 11	0	38
	n - r	64 ± 53	4	208		n - r	7 ± 6	0	23
	i - r	77 ± 79	1	330		i - r	10 ± 11	0	47

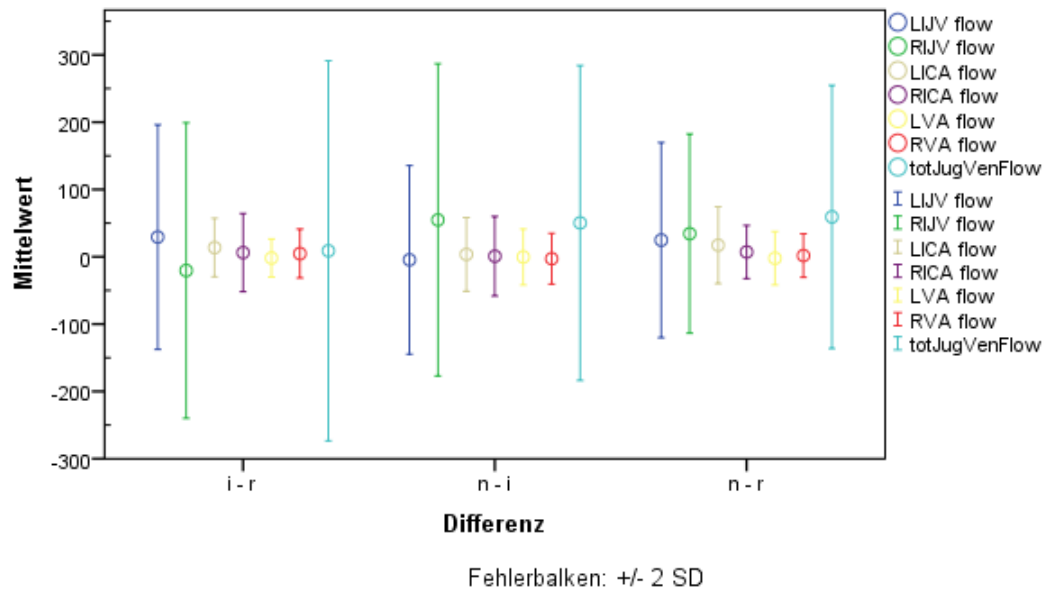
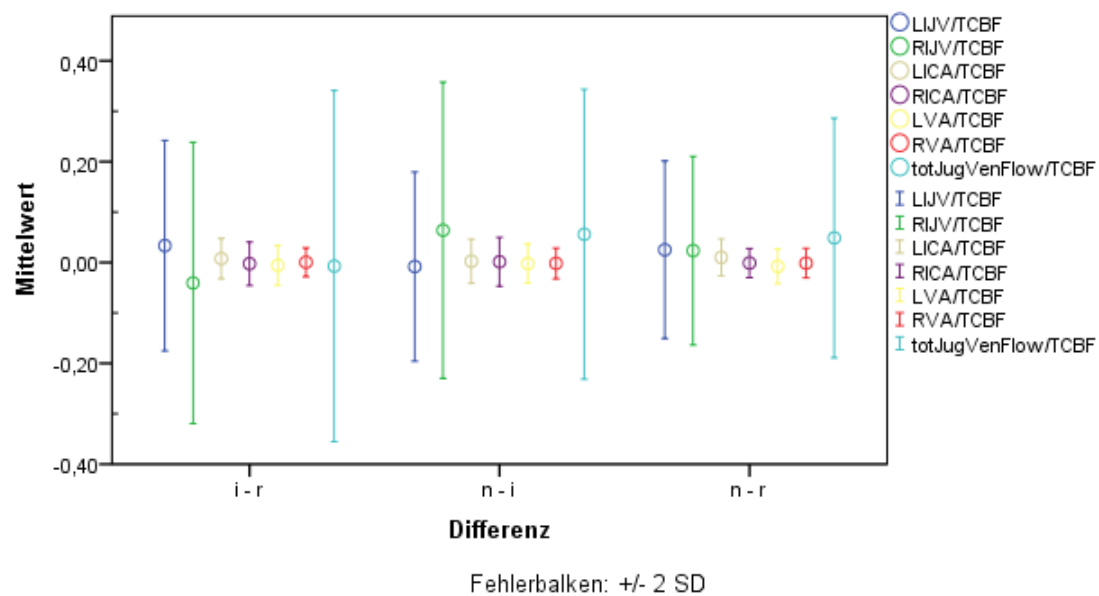


Abbildung 47: Differenzen der einzelnen Gefäßflüsse zwischen den Kopfpositionen (ohne Beträge; Absolutwerte); Kreise: Mittelwerte, Balken:  $\pm 2$  Standardabweichungen



**Abbildung 48: Differenzen der einzelnen Gefäßflüsse zwischen den Kopfpositionen (ohne Beträge; relative Werte) ; Kreise: Mittelwerte, Balken:  $\pm 2$  Standardabweichungen**

## 3.2 ANALYSE GEMISCHTER MODELLE

Die folgenden drei Unterkapitel enthalten eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse des gemischten Modells für die Analyse fester Unterschiede zwischen den Flüssen in Abhängigkeit von der Intervention (=Änderung der Kopfposition). Die Schätzwerte haben dabei die Einheit des jeweiligen Bezugsparameters, also ml/min für die absoluten Flusswerte. Die relativen auf TCBF bezogenen Flusswerte geben ein Verhältnis an und besitzen daher keine Einheit. Signifikanzniveaus  $\leq 0,05$  sind grau hinterlegt.

### 3.2.1 INKLINATION VS. NORMALPOSITION

Tabelle 16 stellt die statistische Auswertung von Inklinatation im Vergleich zur Normalposition dar. Beispielsweise ist der absolute Fluss für die linke interne Arteria carotis in Inklinatation um 3,6 ml/min kleiner als in Normalposition (nicht signifikant), während der relative TCBF-bezogene Wert für dasselbe Gefäß in Inklinatation um 0,3% kleiner ist als in Normalposition (ebenfalls nicht signifikant).

**Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse des gemischten Modells: Inklinatation vs. Normalposition (Fortsetzung auf der folgenden Seite)**

Fluss in ml/min	Schätzwert	Signifikanzniveau	Fluss bez. auf TCBF	Schätzwert	Signifikanzniveau
TCBF	-1,230	0,930	LICA flow/TCBF	-0,003	0,580
LICA flow	-3,607	0,524	RICA flow/TCBF	-0,001	0,789
RICA flow	-0,892	0,884	LVA flow/TCBF	0,002	0,613
LVA flow	0,348	0,935	RVA flow/TCBF	0,002	0,564
RVA flow	2,920	0,455	totJugVenFlow/TCBF	-0,056	0,070



<b>totJugVenFlow</b>	-50,303	0,046	<b>LIJV flow/TCBF</b>	0,008	0,677
<b>LIJV flow</b>	4,522	0,754	<b>RIJV flow/TCBF</b>	-0,064	0,044
<b>RIJV flow</b>	-54,826	0,030	<b>Dominant flow/TCBF</b>	-0,066	0,037
<b>Dominant flow</b>	-56,592	0,026	<b>Nondominant flow/TCBF</b>	0,010	0,591
<b>Nondominant flow</b>	6,289	0,652			

### 3.2.2 REKLINATION VS. NORMALPOSITION

Tabelle 17 stellt die statistische Auswertung von Reklination gegen Normalposition dar. Aufgrund der numerischen Umkodierung der Positionen für das Statistikprogramm (in 1 = Inklinatation, 2 = Normalposition und 3 = Reklination), welches immer die höhere Zahl als Vergleichsposition definiert, ist hier anders als im vorherigen Abschnitt die Reklination Vergleichsposition: beispielsweise ist der absolute Fluss für die linke interne Arteria carotis in Normalposition um 17,258 ml/min größer als in Reklination (signifikant), während der relative TCBF-bezogene Wert für dasselbe Gefäß in Normalposition um 1% größer ist als in Reklination (ebenfalls signifikant).

**Tabelle 17: Zusammenfassung der Ergebnisse des gemischten Modells: Reklination vs. Normalposition**

Fluss in ml/min	Schätzwert	Signifikanzniveau	Fluss bez. auf TCBF	Schätzwert	Signifikanzniveau
<b>TCBF</b>	23,959	0,094	<b>LICA flow/TCBF</b>	0,010	0,013
<b>LICA flow</b>	17,258	0,007	<b>RICA flow/TCBF</b>	-0,001	0,724
<b>RICA flow</b>	7,113	0,091	<b>LVA flow/TCBF</b>	-0,008	0,036
<b>LVA flow</b>	-2,197	0,593	<b>RVA flow/TCBF</b>	-0,001	0,667
<b>RVA flow</b>	1,785	0,595	<b>totJugVenFlow/TCBF</b>	0,049	0,056
<b>totJugVenFlow</b>	59,231	0,007	<b>LIJV flow/TCBF</b>	0,025	0,173
<b>LIJV flow</b>	24,821	0,107	<b>RIJV flow/TCBF</b>	0,023	0,231
<b>RIJV flow</b>	34,410	0,032	<b>Dominant flow/TCBF</b>	0,044	0,073
<b>Dominant flow</b>	50,841	0,010	<b>Nondominant flow/TCBF</b>	0,005	0,652
<b>Nondominant flow</b>	8,390	0,358			

### 3.2.3 INKLINATION VS. REKLINATION

Tabelle 18 stellt die statistische Auswertung von Inklinatation gegen Reklination dar. Aus demselben Grund wie im vorhergehenden Abschnitt ist hier wiederum die Reklination Vergleichsposition: beispielsweise ist der absolute Fluss für die linke interne Arteria carotis in Inklinatation um 13,651 ml/min größer als in Reklination (signifikant), während der relative TCBF-bezogene Wert für dasselbe Gefäß in Inklinatation um 0,8% größer ist als in Reklination (nicht signifikant).

Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse des gemischten Modells: Inklination vs. Reklination

Fluss in ml/min	Schätzwert	Signifikanzniveau	Fluss bez. auf TCBF	Schätzwert	Signifikanzniveau
TCBF	22,729	0,064	LICA flow/TCBF	0,008	0,075
LICA flow	13,651	0,005	RICA flow/TCBF	-0,002	0,592
RICA flow	6,221	0,306	LVA flow/TCBF	-0,006	0,166
LVA flow	-1,849	0,528	RVA flow/TCBF	0,001	0,862
RVA flow	4,705	0,217	totJugVenFlow/TCBF	-0,007	0,844
totJugVenFlow	8,928	0,759	LIJV flow/TCBF	0,033	0,131
LIJV flow	29,343	0,098	RIJV flow/TCBF	-0,040	0,169
RIJV flow	-20,415	0,372	Dominant flow/TCBF	-0,022	0,502
Dominant flow	-5,752	0,822	Nondominant flow/TCBF	0,015	0,411
Nondominant flow	14,679	0,309			

### 3.3 REGRESSIONSANALYSE: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN GEFÄßFLUSS UND HWS-WINKEL

In den folgenden zwei Unterkapiteln werden die vier verschiedenen gemessenen Winkel einerseits und die Gefäßflüsse (absolut und relativ bezogen auf TCBF) andererseits mittels linearer Regressionsanalyse in Beziehung zueinander gesetzt. Neben den vier Arterien und den beiden Jugularvenen wurde der TCBF, der totJugVenFlow und die dominante bzw. nicht-dominante Jugularvene untersucht. Es sind nur diejenigen Gefäß-Winkel-Beziehungen aufgeführt, für die ein Signifikanzniveau  $\leq 0,05$  ermittelt werden konnte. Die tabellarische Zusammenfassung enthält den Korrelationskoeffizienten R, die Steigung der Regressionsgeraden B und das zugehörige Signifikanzniveau. Ergänzend sind zur Veranschaulichung der Stärke des Zusammenhangs und der zugrunde liegenden Streuung der Messwerte die zugehörigen Streudiagramme mit eingezeichneter Regressionsgeraden und Konfidenzintervallen des Mittelwerts dargestellt.

#### 3.3.1 DATEN VON INKLINATION UND NORMALPOSITION

Tabelle 19: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse bei Regressionsanalyse der Gefäße vs. Winkel unter Einbeziehung der Werte von Inklination und Normalposition (Fortsetzung auf der folgenden Seite)

i und n		Cobb	Posteriore Tangente	C1 - C2	McGregor
LVA flow (ml/min)	Korrelationskoeffizient R			0,472	
	Steigung B			3,46	
	Signifikanzniveau			0,001	
RVA flow (ml/min)	Korrelationskoeffizient R			0,486	0,325
	Steigung B			-2,928	-1,665
	Signifikanzniveau			0,000	0,024
LVA flow/TCBF	Korrelationskoeffizient R			0,498	0,257
	Steigung B			0,004	0,002
	Signifikanzniveau			0,000	0,077

RVA flow/TCBF	Korrelationskoeffizient R			0,529	0,3
	Steigung B			-0,004	-0,002
	Signifikanzniveau			0,000	0,038

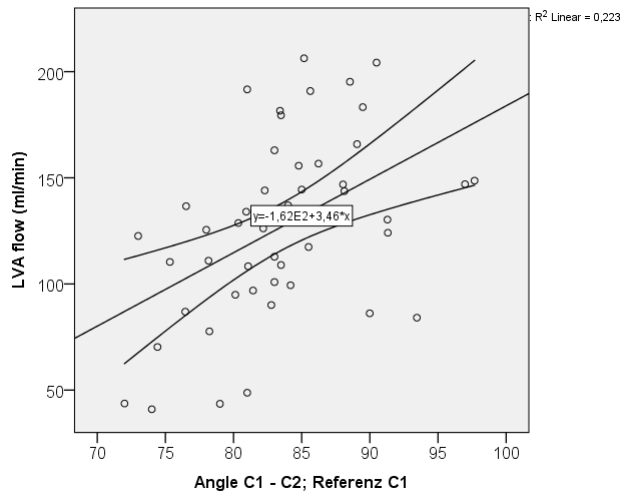


Abbildung 49: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklination und Normalposition

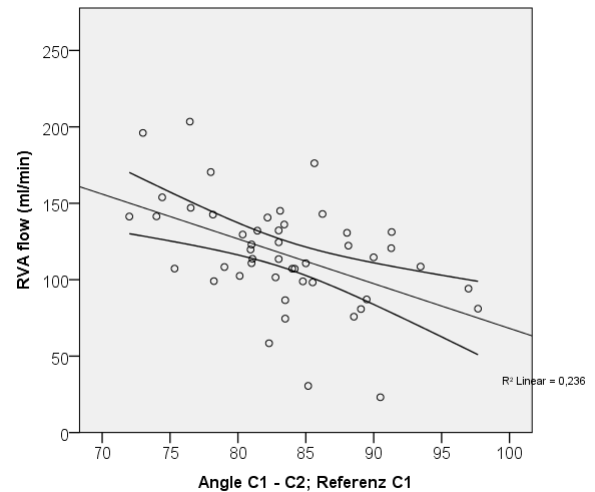


Abbildung 50: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklination und Normalposition

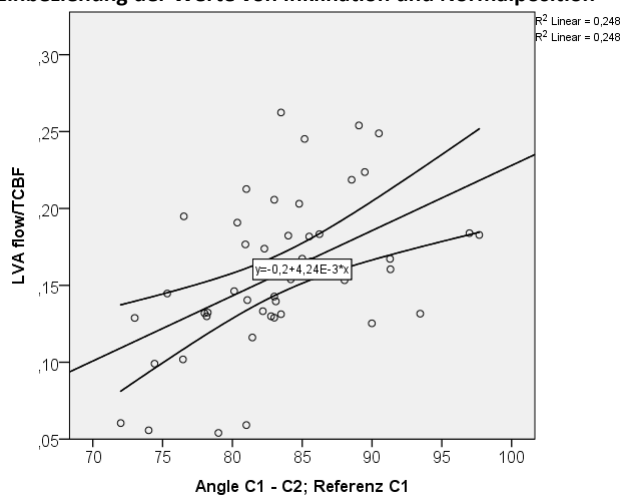


Abbildung 51: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklination und Normalposition

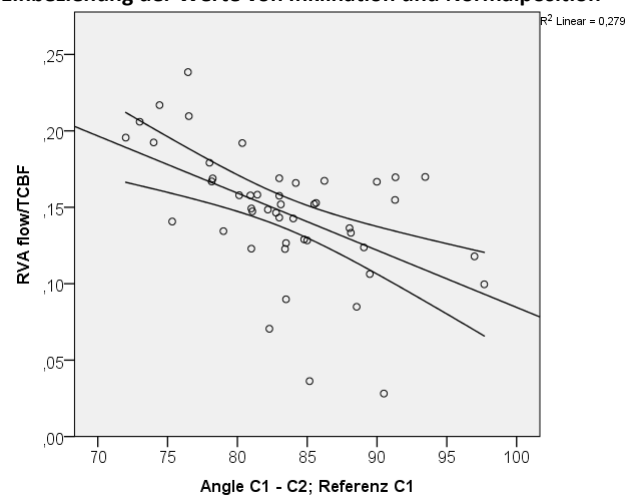


Abbildung 52: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklination und Normalposition

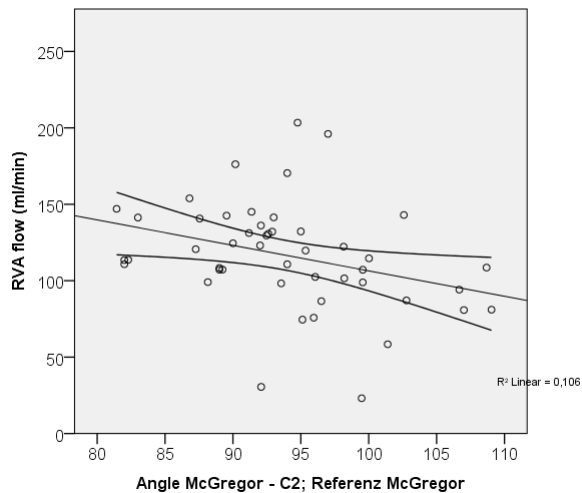


Abbildung 53: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklination und Normalposition

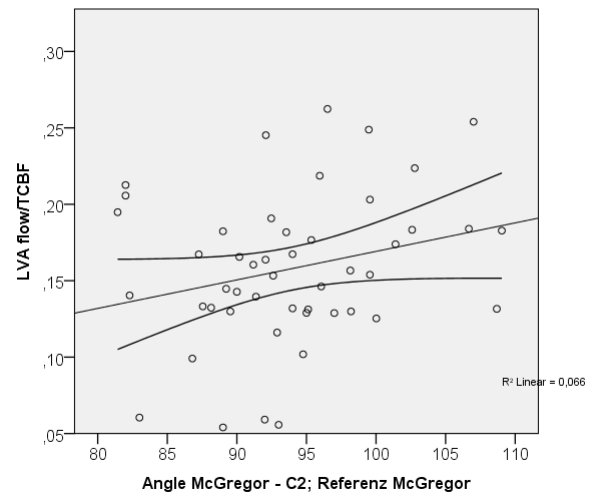


Abbildung 54: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklination und Normalposition

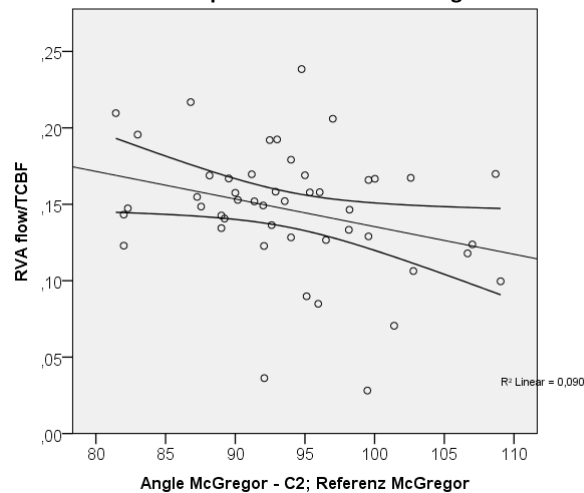


Abbildung 55: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklination und Normalposition

### 3.3.2 DATEN VON REKLINATION UND NORMALPOSITION

Tabelle 20: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse bei Regressionsanalyse der Gefäße vs. Winkel unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition (Fortsetzung auf der folgenden Seite)

r und n		Cobb	Posterior Tangent	C1 - C2	McGregor
RIJV flow (ml/min)	Korrelationskoeffizient R	0,284	0,369		
	Steigung B	-3,877	-4,081		
	Signifikanzniveau	0,05	0,01		
LICA flow (ml/min)	Korrelationskoeffizient R				0,297
	Steigung B				1,969
	Signifikanzniveau				0,04
LVA flow (ml/min)	Korrelationskoeffizient R			0,454	
	Steigung B			2,959	
	Signifikanzniveau			0,001	

RVA flow (ml/min)	Korrelationskoeffizient R			0,387	
	Steigung B			-1,732	
	Signifikanzniveau			0,007	
RIJV flow/TCBF	Korrelationskoeffizient R	0,271	0,351		
	Steigung B	-0,004	-0,004		
	Signifikanzniveau	0,063	0,014		
LICA flow/TCBF	Korrelationskoeffizient R				0,322
	Steigung B				0,002
	Signifikanzniveau				0,025
LVA flow/TCBF	Korrelationskoeffizient R			0,391	
	Steigung B			0,003	
	Signifikanzniveau			0,006	
RVA flow/TCBF	Korrelationskoeffizient R			0,482	0,326
	Steigung B			-0,003	-0,002
	Signifikanzniveau			0,001	0,024
totJugVenFlow (ml/min)	Korrelationskoeffizient R	0,393	0,433		
	Steigung B	-4,933	-4,404		
	Signifikanzniveau	0,006	0,002		
totJugVenFlow/TCBF	Korrelationskoeffizient R	0,394	0,421		
	Steigung B	-0,005	-0,004		
	Signifikanzniveau	0,006	0,003		
Dominant (ml/min)	Korrelationskoeffizient R	0,324	0,43		
	Steigung B	-3,971	-4,273		
	Signifikanzniveau	0,025	0,002		
Dominant/TCBF	Korrelationskoeffizient R	0,325	0,44		
	Steigung B	-0,004	-0,004		
	Signifikanzniveau	0,024	0,002		

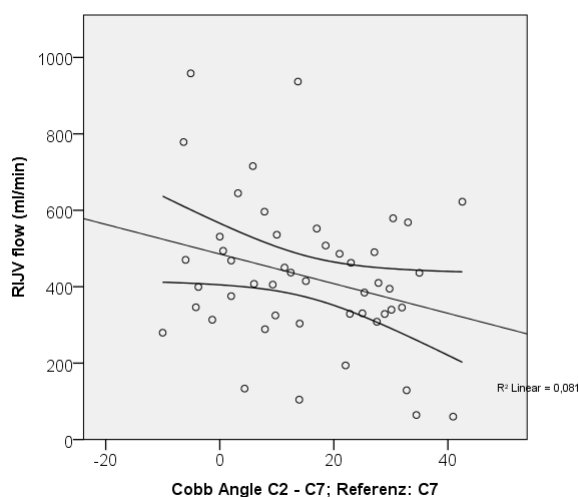


Abbildung 56: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition

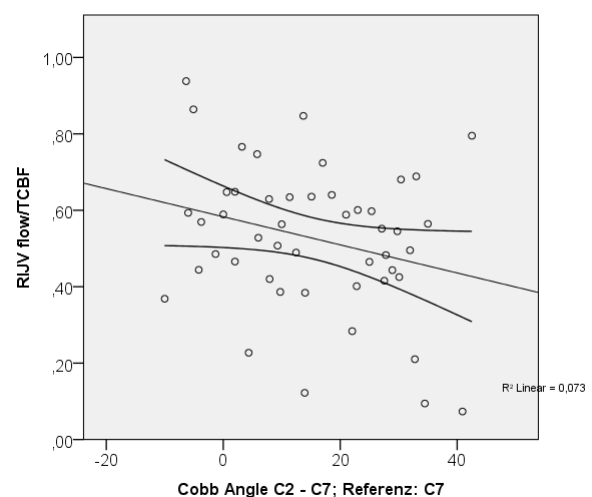
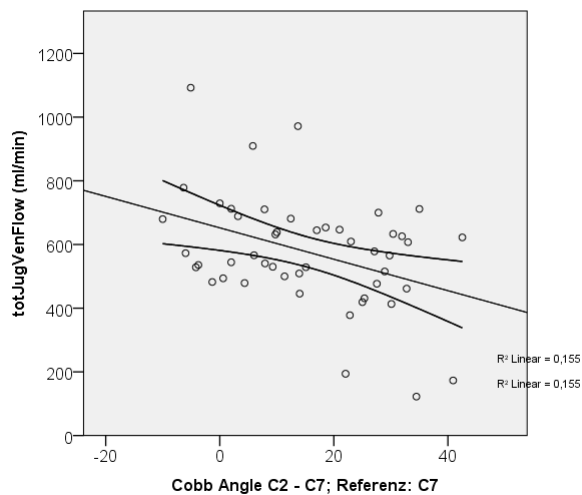
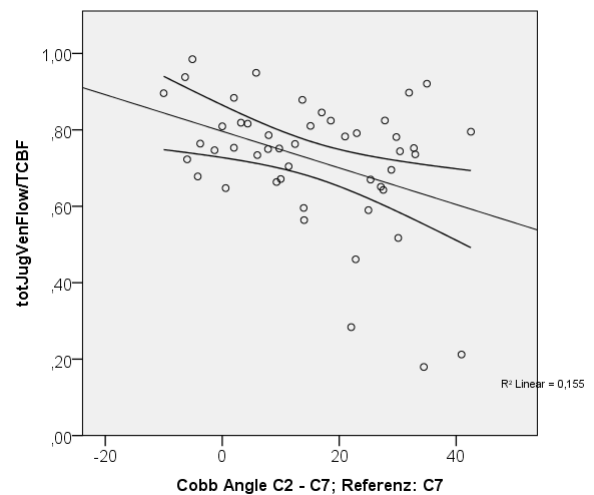


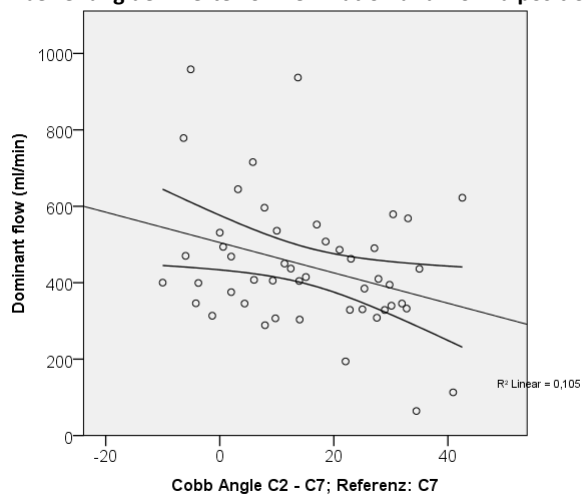
Abbildung 57: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition



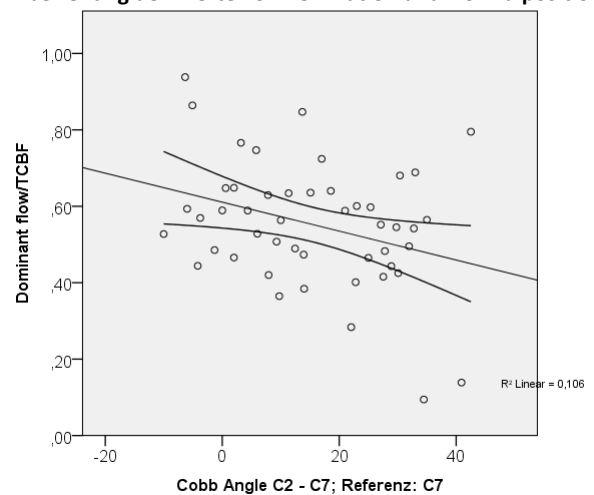
**Abbildung 58: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



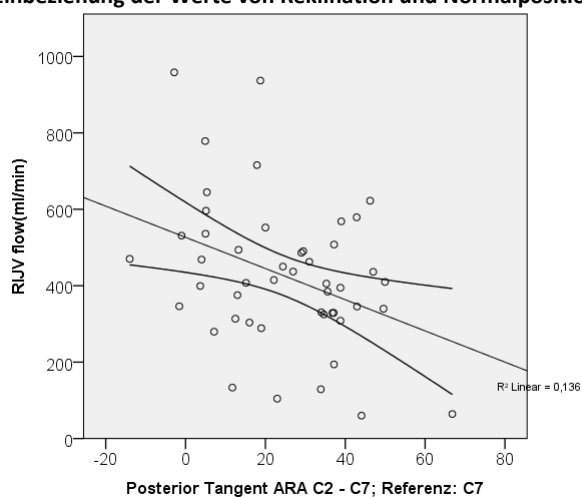
**Abbildung 59: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



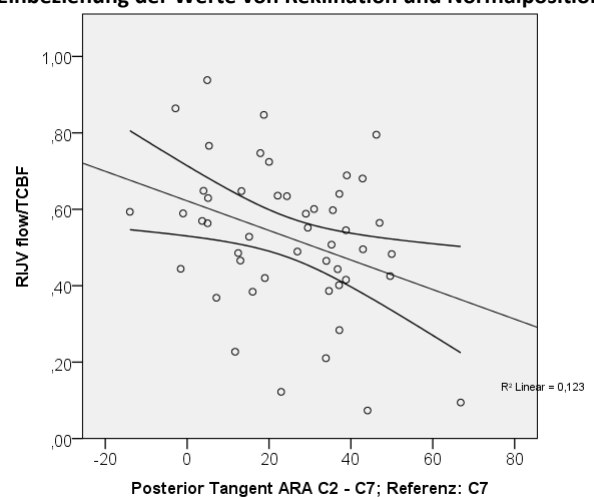
**Abbildung 60: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



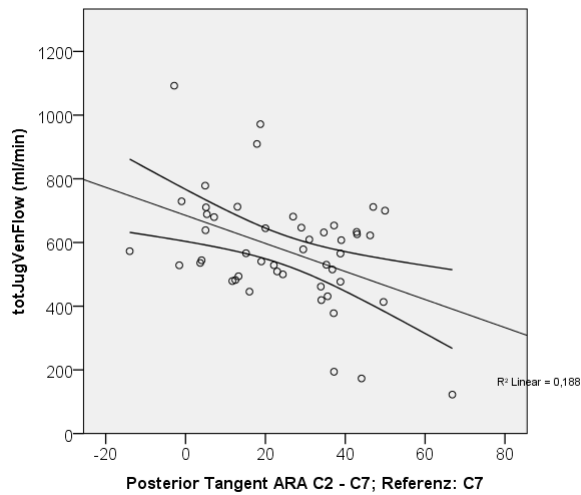
**Abbildung 61: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



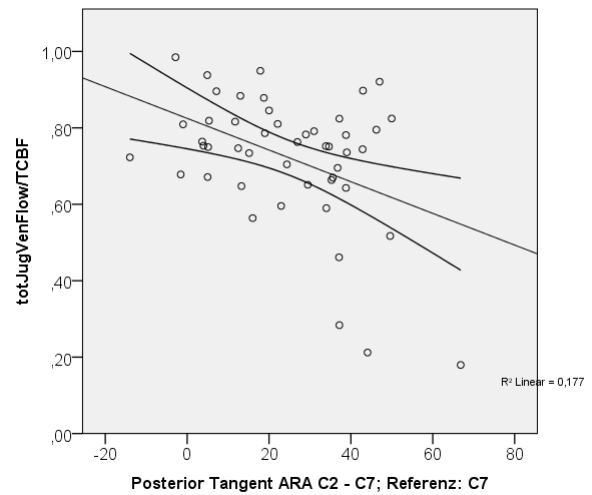
**Abbildung 62: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



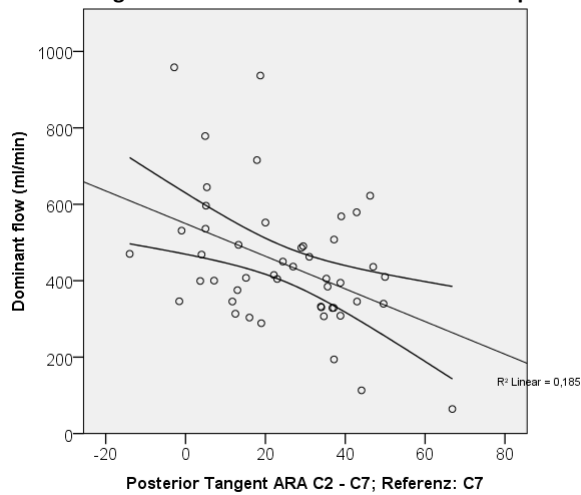
**Abbildung 63: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



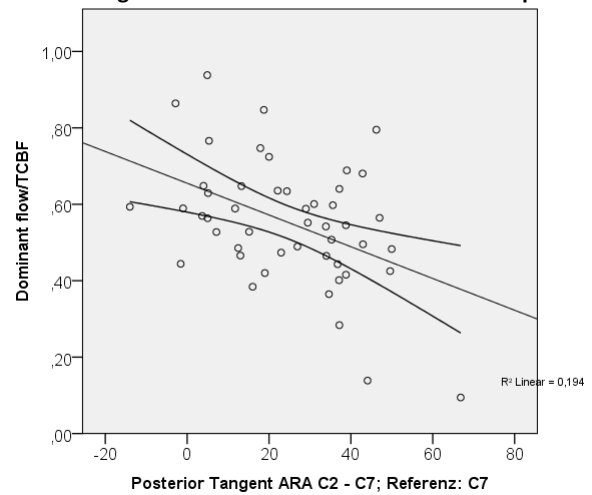
**Abbildung 64: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



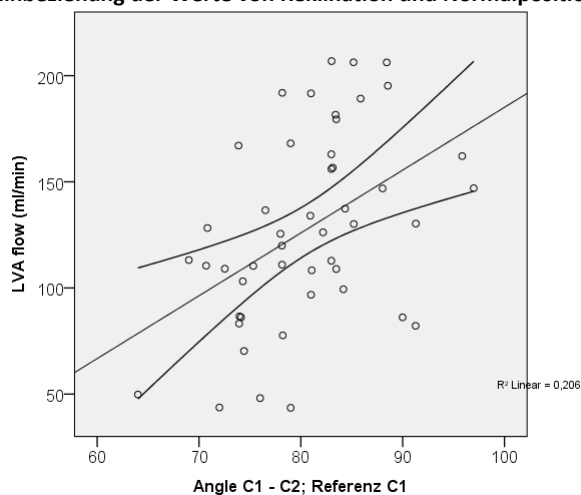
**Abbildung 65: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



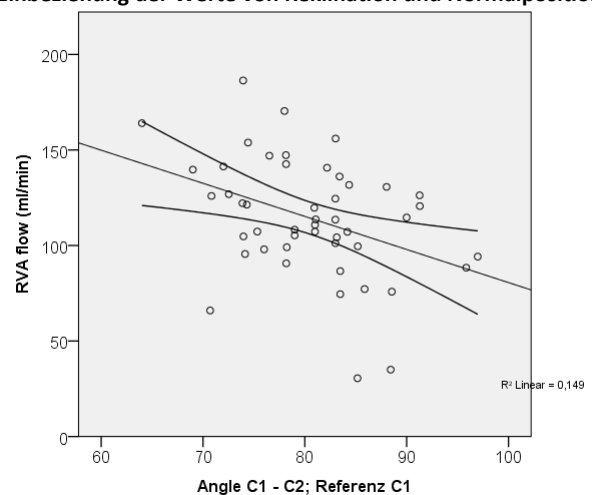
**Abbildung 66: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



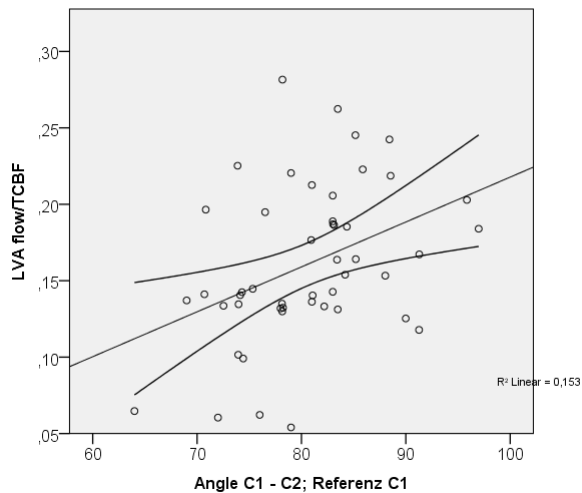
**Abbildung 67: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



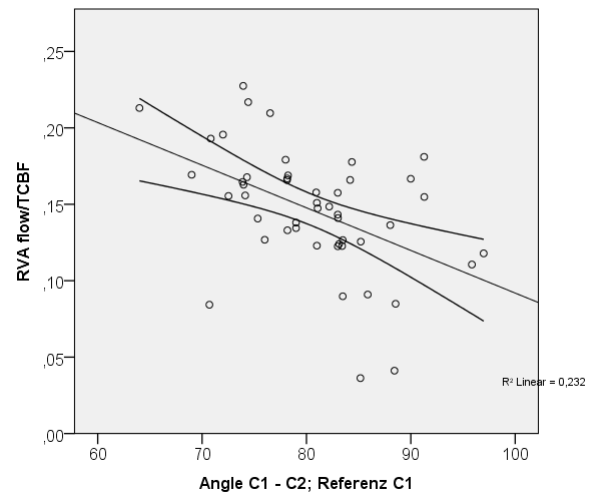
**Abbildung 68: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



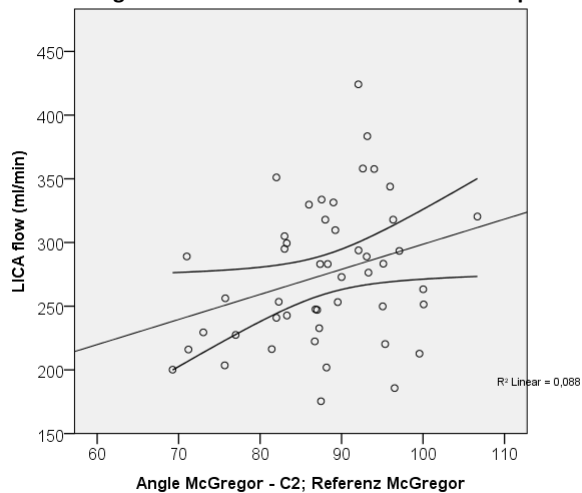
**Abbildung 69: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



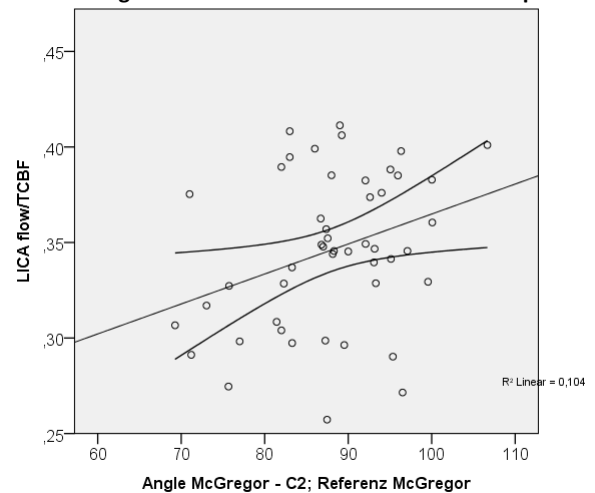
**Abbildung 70: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



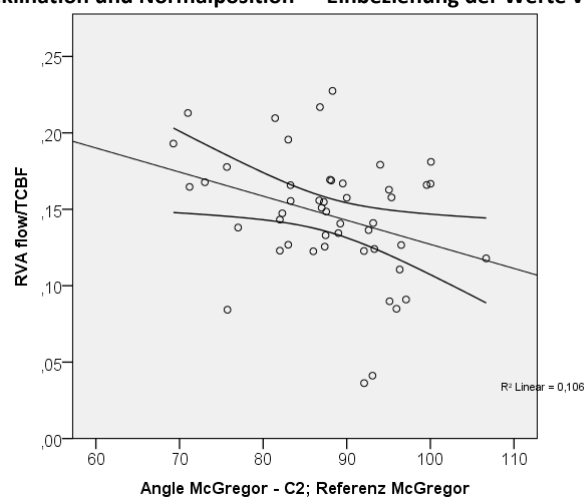
**Abbildung 71: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



**Abbildung 72: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



**Abbildung 73: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



**Abbildung 74: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition**



### 3.4 REGRESSIONSANALYSE DER GEFÄßE UNTEREINANDER

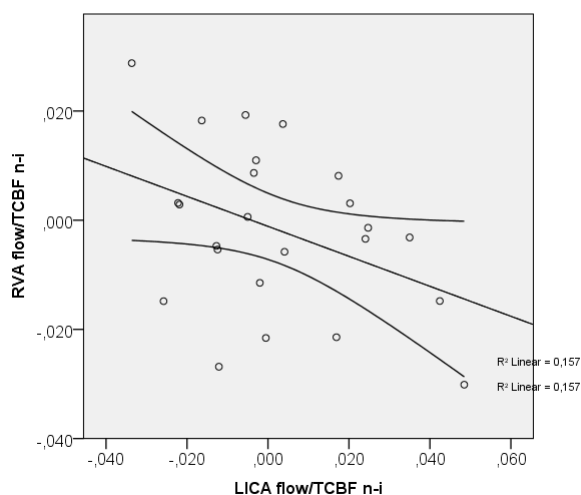
Zur Evaluation der Beziehung der Arterien untereinander wurden die Differenzen der auf TCBF normalisierten Flusswerte Normalposition - Inklination und Normalposition - Reklination untersucht. Zusätzlich wurden die beiden Carotiden zum Carotissystem und die Vertebralarterien zum Vertebralssystem zusammengefasst und gegeneinander korreliert. Auf die gleiche Art und Weise wurden die rechtsseitigen und die linksseitigen Arterien zueinander in Beziehung gesetzt. Die Tabellen 21 und 22 enthalten die Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse. In den Abbildungen 76 bis 79 finden sich die zugehörigen Streudiagramme mit Regressionsgeraden und Konfidenzintervallen des Mittelwerts. Aufgrund des fehlenden zusätzlichen Informationsgehalts wurden diese für die Beziehung Carotissystem vs. Vertebralssystem und linke Arterien vs. rechte Arterien nicht mit aufgeführt. Es ergibt sich hier eine Gerade der Steigung 1, wobei alle Punkte auf dieser Geraden liegen.

**Tabelle 21: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalyse (Gefäße untereinander): Normalposition vs. Inklination**

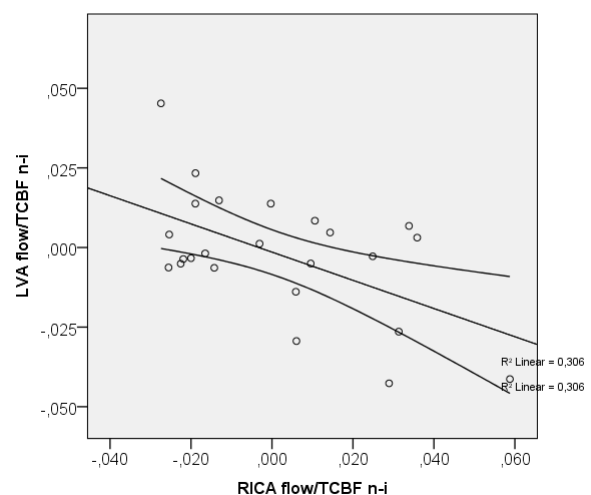
		Prädiktor							
		LICA		RICA		Carotissystem		Linke Arterien	
Abhängige Variable	Korrelationskoeffizient R	RVA	0,396	LVA	0,553	Vertebralssystem	1	Rechte Arterien	1
	Steigung B		-0,275		-0,443		-1		-1
	Signifikanzniveau		0,055		0,005		0		0

**Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalyse (Gefäße untereinander): Normalposition vs. Reklination**

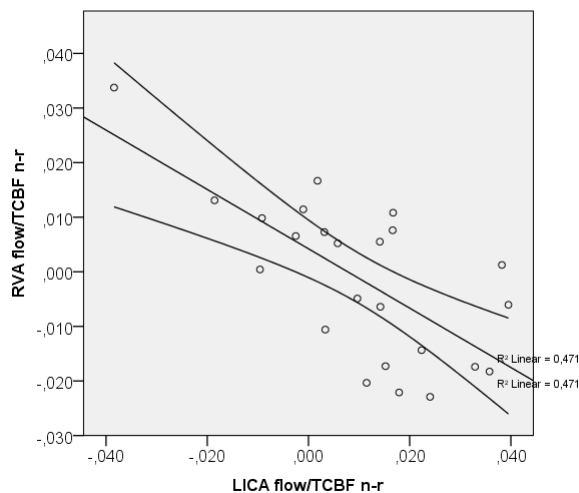
		Prädiktor							
		LICA		RICA		Carotissystem		Linke Arterien	
abhängige Variable	Korrelationskoeffizient R	RVA	0,686	LVA	0,644	Vertebralssystem	1	Rechte Arterien	1
	Steigung B		-0,543		-0,767		-1		-1
	Signifikanzniveau		0,0001		0,001		0		0



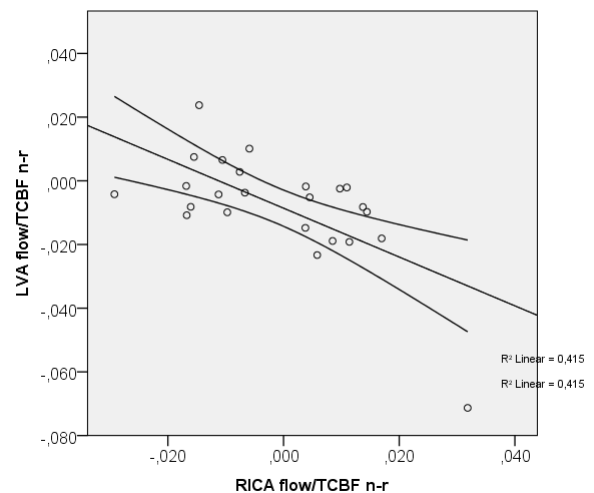
**Abbildung 75: Streudiagramm Flussänderung vs. Flussänderung, für Parameter siehe Achsenbeschriftung**



**Abbildung 76: Streudiagramm Flussänderung vs. Flussänderung, für Parameter siehe Achsenbeschriftung**



**Abbildung 77: Streudiagramm Flussänderung vs. Flussänderung, für Parameter siehe Achsenbeschriftung**



**Abbildung 78: Streudiagramm Flussänderung vs. Flussänderung, für Parameter siehe Achsenbeschriftung**

### 3.5 MRV

Zum Vergleich der absoluten Wertepaardifferenzen (Inklination vs. Normalposition, Reklination vs. Normalposition und Inklination vs. Reklination) zwischen den jeweiligen visuellen Graduierungen des sekundärvenösen Abstroms in den MRV-Bildern wurde der Wilcoxon Test verwendet. Die Ergebnisse der Rangbildungen sind in Tabelle 23 zusammengefasst und lauten wie folgt: In Inklination sind mehr sekundärvenöse Gefäße sichtbar als in Reklination ( $p = 0,004$ ). Ebenso sind in Inklination mehr sekundärvenöse Gefäße sichtbar als in Normalposition ( $p = 0,029$ ). Für Reklination vs. Normalposition lässt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen ( $p = 0,3$ ).

**Tabelle 23: Zusammenfassung der Rangbildungen bei Vergleich der absoluten Wertepaardifferenzen**

Anzahl der jeweiligen Fälle, für deren visuelle Scores gilt:			
Gesamtsumme N = 23	In Normalposition < in Inklination: 9	In Normalposition > in Inklination: 2	In Normalposition = in Inklination: 12
Gesamtsumme N = 23	In Normalposition < in Reklination: 4	In Normalposition > in Reklination: 8	In Normalposition = in Reklination: 11
Gesamtsumme N = 23	In Reklination < in Inklination: 13	In Reklination > in Inklination: 2	In Reklination = in Inklination: 8

## 4 DISKUSSION

Ziel dieser Studie war es, einen Beitrag zu einem tieferen Verständnis der Physiologie und Dynamik der zerebralen Blutversorgung zu leisten. Zu diesem Zweck sollte ein potentieller Einfluss der Halsangulation auf die erfassten Gefäßflüsse untersucht und nach Möglichkeit ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren abgeleitet werden. Die Ergebnisse sollen in den folgenden Kapiteln hinsichtlich dessen diskutiert und interpretiert werden, was sich aus den vorliegenden Daten ableiten lässt und wie sich potentielle Zusammenhänge begründen lassen könnten.

### 4.1 DISKUSSION DER ANGULATIONSMESSUNGEN

#### 4.1.1 WARUM VIER WINKELMESSUNGEN?

Zunächst muss darauf eingegangen werden, warum zur Evaluation der zervikalen Neigung insgesamt vier Winkel pro Proband ausgemessen wurden. Die Winkel zwischen C1 und C2 einerseits und der McGregor-Linie und C2 andererseits sollen die Lageänderung im Bereich der oberen Halswirbelsäule quantifizieren. In Tabelle 4 (Kapitel 1.3) ist ersichtlich, dass sich die Range of Motion des occipito-atlanto-axialen Segments zwischen maximaler Inklination und maximaler Reklination je nach Quelle zwischen 23° und 60° bewegen kann. Das stellt bei einer größtmöglichen ROM der gesamten HWS von ca. 150 - 160° einen erheblichen Anteil dar, dessen Beitrag zu Flussverschiebungen unbedingt quantifizierbar sein sollte. Einer ausschließlichen Messung zwischen C2 und C7 wäre dieser Beitrag möglicherweise entgangen. Der Winkel zwischen der McGregor-Linie und C2 deckt genau diesen Bereich ab und besitzt eine hohe Reproduzierbarkeit und Reliabilität [155]. Um gleichzeitig das Bewegungssegment C1/C2 mit den teils paradoxen Bewegungen des Atlas [21] und deren Einfluss auf Flussänderungen quantifizieren zu können, wurde zusätzlich der oben beschriebene Winkel zwischen Atlas und Axis gemessen.

Harrison et al.[65] verglichen die Methoden der Cobb-Winkelmessung und der Messung zwischen den posterioren Tangenten an die Winkelkörper. Dabei wurde die Methode der posterioren Tangenten aus zwei Gründen favorisiert: Erstens besitzt sie einen geringeren Standardfehler, was für die Messungen in vorliegender Studie relevant ist. Zweitens wurde die Lordose der HWS bei Verwendung der Cobb-Methode deutlich unterschätzt. Dies wurde mit der "Hakennasenform" des antero-inferioren Axis-Wirbelkörpers und einem von C7 bis zu C2 zunehmenden Winkel zwischen posteriorer Tangente und den Tangenten an die untere Deckplatte des jeweiligen Wirbelkörpers begründet (von  $99,7^\circ \pm 5,2^\circ$  für C7 bis hin zu  $105,3^\circ \pm 5,2^\circ$  für C2). Die posterioren Tangenten bilden also die Neigung der HWS exakter ab. [65] Auf Basis dieser Arbeit wurde auch in der vorliegenden Studie die posteriore Tangente als Maß für die HWS-Angulation ausgemessen. Zusätzlich wurden die Messungen nach der Cobb-Methode durchgeführt, um die Vergleichbarkeit mit den Daten der 90 klinischen Patienten zu wahren. Diese Daten waren bei Studienbeginn schon vorliegend und mit Hilfe der wesentlich verbreiteteren Cobb-Methode erhoben worden.

#### 4.1.2 COBB- VS. HARRISON-METHODE: EIGNUNG FÜR SCHNITTBILDVERFAHREN AUS SICHT DES AUTORS

Mangels etablierter Methoden der Winkelmessung für Schnittbildverfahren handelt es sich bei den angewendeten Techniken um naheliegende Übertragungen von bekannten Methoden aus der konventionellen Röntgendiagnostik. Die Studie ist nicht darauf ausgelegt, beide Verfahren zu vergleichen. Daher kann keine evidenzbasierte Aussage darüber getroffen werden, welches Verfahren für die MRT in klinischem Setting oder für Studien am besten geeignet oder anwendbar ist. Nach Einschätzung des Autors der vorliegenden Arbeit sollte dennoch der posterioren Tangente der Vorzug gegeben werden. Ausschlaggebend dafür ist einerseits die bessere Eignung hinsichtlich intersegmentalen Winkelmessungen, mit deren Hilfe sich die Krümmung der Wirbelsäule besser darstellen lässt. [65] Mit diesem analytischeren Ansatz können in biomechanischer Hinsicht mehr Informationen gewonnen werden: "In fact, if the deflection of a column is represented by a polynomial formula [...], then it is known in engineering (calculus) that the first derivative is the slope (posterior tangents), the second derivative is the bending moment, and the third derivative is the shear." [65]

Anders als bei Summenprojektionsverfahren wie dem konventionellen Röntgen, muss außerdem bei Schnittbildverfahren in der coronaren Ebene die Mitte der interessierenden Wirbelkörper möglichst exakt gewählt werden. Besonders wichtig ist das bei Patienten, die eine seitliche Deviation der HWS in den MR-Bildern aufweisen. Die für die Winkelmessung relevanten Wirbelkörperkanten sind in der Sagittalebene sonst nicht korrekt angeschnitten. Es ergeben sich infolge dessen Verschiebungen der angelegten tangentialen Linien mit Auswirkungen auf den gemessenen Winkelbetrag. Solche Auswirkungen schienen dem Autor dieser Studie für die Cobb Methode größer zu sein, beispielsweise wegen der erwähnten Hakennasenform der unteren Deckplatte des Axis. Diese kann bei nicht-medianem Anschnitt deutliche Auswirkungen auf die entsprechende Tangente haben, was aber einer Bestätigung durch weitere Studien bedarf.

#### 4.1.3 ANALYSE DER GROSSEN SCHWANKUNGSBREITE DER HWS-WINKEL IN NORMALPOSITION - VERGLEICH DER DATEN VON STUDIENTEILNEHMERN UND KLINISCHEN PATIENTEN

Bei Analyse der Kenndaten der Winkelmessungen bei den klinischen Patienten (siehe Tabelle 10) fällt eine ausgeprägte Schwankungsbreite der Winkel zwischen  $-30^\circ$  und  $+48^\circ$  (Differenz =  $78^\circ$ ) auf. Dieser große Spielraum dürfte auf das durchschnittlich deutlich höhere Alter der Patienten verglichen mit den Probanden ( $53 \pm 19$  vs.  $26 \pm 2$  Jahre) mit einer leichten Schiefe der Verteilung hin zu höheren Altersstufen (Maximum 94 Jahre) zurückzuführen sein. Bei älteren Menschen häufen sich schmerzhafteste Bewegungseinschränkungen und vor allem degenerativ bedingte Haltungsveränderungen wie Gibbusbildung etc., was Einfluss auf die Messwerte der Patienten hat. Die oberen und unteren Bereiche der genannten Winkel überschneiden sich deutlich mit den Inklinations- ( $-14^\circ \pm 10^\circ$ ) bzw. Reklinationsstellungen ( $27^\circ \pm 8^\circ$ ) bei den Studienteilnehmern. Demnach werden Patienten im klinischen Setting mit einer großen Schwankungsbreite ihrer persönlichen "Normalposition" gemessen. Das erscheint bei einem postulierten Zusammenhang der Position mit Flussveränderungen relevant, insbesondere im Hinblick auf oben genannte Studien zur Umverteilung des venösen Abstroms bei diversen Krankheitsbildern. Deshalb sollte dieser Zusammenhang in der vorliegenden Studie untersucht werden.

#### 4.1.4 EINORDNUNG DER HWS-WINKEL DER STUDIENTEILNEHMER

Die erreichten Winkelausmaße zwischen Inklinatation und Reklination für alle vier gemessenen Winkel (vgl. Kapitel 3.1.1) fallen für die Probanden deutlich geringer aus, als die in der Literatur gefundenen Werte in Tabelle 4 (Kapitel 1.3). Das lässt sich am ehesten auf die räumliche Beschränkung durch die Kopf-Hals-Spule zurückführen. Darüber hinaus wäre es den Probanden kaum zuzumuten gewesen, für die gesamte Dauer eines Messgangs in maximaler In- bzw. Reklination zu verharren.

**Tabelle 24: Gemittelte Differenzen (in Grad, Betrag; Mittelwert mit Standardabweichung) der gemessenen Winkel zwischen den Kopfpositionen**

	<b>Cobb-Winkel</b>	<b>Posteriore Tangente</b>	<b>C1 - C2</b>	<b>McGregor - C2</b>
<b> n - i </b>	17 ± 7	15 ± 5	3 ± 2	6 ± 3
<b> n - r </b>	23 ± 8	26 ± 8	4 ± 3	7 ± 6,5
<b> i - r </b>	40 ± 11	41 ± 9	6 ± 4	12 ± 8

Bei Betrachtung der Unterschiede zwischen den HWS-Winkeln der Studienteilnehmer (Abbildungen 23 bis 26 und Tabelle 9) fallen die deutlichen Differenzen der Winkel im Bereich der unteren HWS (C2 - C7; Cobb-Winkel und posteriore Tangente) auf. Überschneidungen im oberen und unteren Wertebereich (siehe Whisker der Boxplots) sind am ehesten interindividueller anatomischer Variabilität sowie einer eingeschränkten Bewegungsfreiheit innerhalb der verwendeten Kopf- und Halsspule geschuldet. Diese gestattete großen Personen proportional eine geringere maximale Bewegungsfreiheit als kleinen Personen (siehe dazu Kapitel 4.6 Limitationen der Studie). Die Winkel der oberen HWS weisen dagegen wesentlich geringere Differenzbeträge mit stärkeren Überschneidungen und proportional höherer Standardabweichung auf. Die Gründe hierfür sind in erster Linie darin zu suchen, dass mit der Cobb-Methode und der posterioren Tangente Summenwinkel über sechs Wirbelkörper gebildet wurden, was die Unterscheidbarkeit vergrößert (die Winkel McGregor - C2 und C1 - C2 hingegen summieren nur drei bzw. 2 Segmente). Ein weiterer Grund könnte der Bewegungsablauf der HWS bei Neigung nach anterior oder posterior sein. In Abhängigkeit davon, bis zu welchem Punkt des maximalen Bewegungsausmaßes die Probanden im Rahmen ihrer eingeschränkten Bewegungsfreiheit kommen, kann dabei in bestimmten Segmenten zu einer Bewegungsumkehr gegen die Globalbewegung der HWS kommen ([21], vgl. Kapitel 1.3). Außerdem lassen sich für den Winkel C1 - C2 Mutmaßungen über einen Zusammenhang mit den beschriebenen möglichen paradoxen Atlasbewegungen entgegen der Gesamtneigungsrichtung der HWS anstellen.[21] Diese könnten für die besonders in Abbildung 25 deutlichen Überschneidungen sowohl der Whisker als auch der Quartilsbereiche zwischen den drei Kopfpositionen mit verantwortlich sein, da sie die Streubreite möglicher Winkel zwischen C1 und C2 für jede Position wahrscheinlich deutlich erhöhen. Es lassen sich anhand der vorliegenden Daten jedoch keine Bewegungsabläufe reproduzieren, da erstens keine kontinuierliche CINE-Radiographie erfolgte und zweitens nicht alle Segmente einzeln ausgemessen wurden. Deshalb lässt sich keine endgültige Aussage darüber treffen, ob die intersegmentalen Bewegungsabläufe der Halswirbel sich in den vorliegenden Daten widerspiegeln. Die Tatsache, dass die erhobenen Winkel der oberen HWS von Inklinatation hin zu Reklination im Mittel abnehmen, ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass auf Höhe des Segments C2 nicht die untere Deckplatte, sondern die posteriore Begrenzung des Wirbelkörpers für die Ausrichtung der Tangente verwendet wurde, vgl. Kapitel 2.4.3.3.

## 4.2 DISKUSSION DER GEMESSENEN HÄMODYNAMISCHEN PARAMETER

### 4.2.1 EINORDNUNG DER GEMESSENEN WERTE

Die Blutflüsse der Aa. carotides waren für die rechte ( $278 \pm 50$  ml/min) und die linke Seite ( $283 \pm 60$  ml/min; jeweils in Normalposition) bis auf eine geringgradig größere Schwankungsbreite der linken A. carotis annähernd gleich. Das deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren (Tabelle 25, modifiziert aus [110]). Bei Vergleich der Absolutwerte ergibt sich ebenfalls eine gute Einordnung der Messwerte in einen mittleren Wertebereich zwischen den niedrigeren Ergebnissen von Leopold et al. ( $254 \pm 56$  ml/min) und Schöning et al. ( $265 \pm 62$  ml/min) und den etwas höheren Messwerten von Marks et al. (links  $342 \pm 15$  ml/min bzw. rechts  $352 \pm 21$  ml/min), Fortune et al. ( $330 \pm 19$  ml/min) und Münster (links  $320 \pm 90$  ml/min bzw. rechts  $310 \pm 100$  ml/min).[55, 93, 99, 110, 145] Die leichten Schwankungen von Studie zu Studie dürften sich im Rahmen der Messgenauigkeit bewegen (vor allem im Zusammenhang der Untersucherabhängigkeit bei sonographischen Untersuchungstechniken) und eine Folge der geringen Kollektivgrößen sein.

**Tabelle 25: Literaturangaben zum Blutfluss in den Carotiden (Mittelwerte mit Standardabweichungen; modifiziert aus [110])**

	n	Methode	LICA (ml/min)	RICA (ml/min)	Gesamt (ml/min)
<b>Leopold et al. (1987)[93]</b>	20	Duplex	$254 \pm 56$	k. A.	k. A.
<b>Marks et al. (1991)[99]</b>	14	MRT	$342 \pm 15$	$352 \pm 21$	694
<b>Fortune et al. (1992)[55]</b>	22	Duplex	$330 \pm 19$ (keine Seitenangaben)		k. A.
<b>Schöning et al. (1994)[145]</b>	47	Duplex	$265 \pm 62$ (keine Seitenangaben)		$530 \pm 98$
<b>Münster (2002)[110]</b>	23	Duplex	$320 \pm 90$	$310 \pm 100$	$630 \pm 140$
<b>Eigene Messungen (Normalposition)</b>	24	MRT	$283 \pm 60$	$278 \pm 50$	

Die volumetrischen Flussraten für die Aa. vertebrales erreichen in den vorliegenden Messungen mit  $126 \pm 45$  ml/min links und  $115 \pm 30$  ml/min rechts leicht höhere Werte als in der Literatur (Tabelle 26, modifiziert aus [110]). Eine geringgradig angedeutete Linksseitendominanz ist dabei ähnlich den Messungen von Münster angedeutet.[110] Bei Schöning et al. erreicht diese Seitendominanz sogar ein signifikantes Niveau von  $< 0,01$ . [145]

**Tabelle 26: Literaturangaben zum Blutfluss in den Vertebralarterien (Mittelwerte mit Standardabweichungen; modifiziert aus [110])**

	n	Methode	LVA (ml/min)	RVA (ml/min)	Gesamt (ml/min)
<b>Schöning et al. (1994)[145]</b>	47	Duplex	$94 \pm 32$	$76 \pm 32$	$171 \pm 42$
<b>Münster (2002)[110]</b>	23	Duplex	$100 \pm 40$	$80 \pm 30$	$170 \pm 40$
<b>Eigene Messungen (Normalposition)</b>	24	MRT	mit $126 \pm 45$	$115 \pm 30$	

Der totale zerebrale Blutfluss wird in einer Vielzahl von Studien untersucht (Tabelle 27, modifiziert aus [110]). Beim Vergleich der jeweiligen Ergebnisse muss man sich allerdings die großen Unterschiede im untersuchten Patienten- bzw. Probandenkollektiv vor Augen halten. Beispielsweise wurden die Messungen bei Wilson et al.[180, 181] und Mélot et al.[104] an schwerkranken Patienten durchgeführt, bei anderen handelte es sich um gesunde Freiwillige. Hinzu kommt die Diversität der verwendeten Messmethoden (vgl. hierzu auch Kapitel 1.1.4), die den Blutfluss auf höchst unterschiedliche Weise ermitteln. Beides kann zu teils relativ ausgeprägten Unterschieden der Messwerte führen. Zum Beispiel verwendeten Müller et al.[107, 108] nur den totalen jugularvenösen Fluss, um auf den TCBF zurückzuschließen. Im Großen und Ganzen bewegen sich die Werte jedoch in demselben Rahmen. Die eigenen Ergebnisse für den TCBF in Normalposition liegen mit  $803 \pm 117$  ml/min im Mittelfeld. Eine Abnahme des TCBF bei seriellen Messungen unterschiedlichen zeitlichen Abstandes infolge Habituation an die Studiensituation, wie mehrfach in der Literatur beschrieben [110, 146, 174], konnte anhand der eigenen Daten auch nach Anpassung der Untersuchung an die randomisierte Reihenfolge der Messpositionen nicht nachvollzogen werden. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Flussmessungen in der vorliegenden Studie erst am Ende des Protokolls stattfanden. Anders als beispielsweise bei den Ultraschallmessungen, die vermutlich deutlich weniger Zeit in Anspruch nehmen, könnte eine Habituation an die Studiensituation also zum Zeitpunkt der Flussmessungen schon erfolgt sein. Das deckt sich auch mit der Beobachtung, dass Probanden zu Beginn eines Messzyklus eine höhere und unregelmäßigere Herzfrequenz hatten als am Ende. Aufgeregte Probanden konnten sich beruhigen, bevor die relevanten Daten erhoben wurden. Ein weiterer Grund könnten die großen Unterschiede im Studiendesign und der Untersuchungsmethode mit Überlagerung anderer Effekte sein, was eine Vergleichbarkeit diesbezüglich deutlich erschwert. So führten beispielhaft Warach et al. <sup>133</sup>Xe-Inhalationsmessungen zur Messung des regionalen zerebralen Blutflusses bei unterschiedlicher intellektueller Herausforderung durch, während Schöning und Scheel doppler- und duplexsonographische Messungen bei liegenden Patienten durchführten.

Die Randomisierung der Reihenfolge der Messpositionen in der vorliegenden Studie wurde durchgeführt, um genau derartige effektverfälschende Einflüsse zu minimieren. Es sollte vermieden werden, dass bei immer gleicher Reihenfolge eine Habituation an die Messsituation zu einer falsch positiven Korrelation mit der Kopfposition führt.

**Tabelle 27: Literaturangaben zum TCBF (Mittelwerte mit Standardabweichungen; modifiziert aus [110]; Fortsetzung auf der folgenden Seite)**

	n	Alter	Methode	TCBF (ml/min)
<b>Kety &amp; Schmidt (1948)[83]</b>			NO	756
<b>Shenkin et al. (1948)[152]</b>	5	k. A.	Farbdilution	$990 \pm 330$
<b>Nylin et al. (1961)[115]</b>	10	$34 \pm 6$	markierte Erythrozyten	$879 \pm 55$
<b>Wilson &amp; Halsey (1970)[180]</b>	12	k. A.	Thermodilution, schwerkranke Patienten	390
<b>Wilson et al. (1972)[181]</b>	10	$47 \pm 17$	Thermodilution, schwerkranke Patienten	$660 \pm 200$
<b>Shirahata et al. (1985)[154]</b>	39	$43 \pm 13$	<sup>133</sup> Xe SPECT	$784 \pm 91$
<b>Müller et al. (1988)[107]</b>	100	$45 \pm 14$	Duplex (totJugVenFlow)	$839 \pm 226$
<b>Müller et al. (1990)[108]</b>	100	$45 \pm 14$	Duplex (totJugVenFlow)	$740 \pm 209$
<b>Waldemar et al. (1991)[173]</b>	53	$53 \pm 19$	<sup>133</sup> Xe SPECT	$756 \pm 117$
<b>Marks et al. (1994)[99]</b>	24	44	MRT	$858 \pm 36$

<b>Schöning et al. (1994)[145]</b>	46	35 ± 12	Duplex (totJugVenFlow)	701 ± 104
<b>Mélot et al. (1996)[104]</b>	15	55 ± 18	Thermodilution, komatöse Patienten, 30° Kopfneigung zur Seite, einseitige Messung	770
<b>Münster (2002)[110]</b>	23	25 ± 3	Duplex (totJugVenFlow)	800 ± 153
<b>Eigene Messwerte (Normalposition)</b>	24	26 ± 2	MRT	803 ± 117

Interessanterweise gibt es bei den volumetrischen Flussraten für die Jugularvenen in Normalposition deutlich stärkere Unterschiede zwischen den Messwerten der vorliegenden Studie und denen anderer Autoren (Tabelle 28, modifiziert aus [110]). Für den totalen jugularvenösen Fluss liegen die eigenen Werte bei  $606 \pm 175$  ml/min, was deutlich unter den Ergebnissen anderer Autoren liegt. Dem zugrunde liegen die ebenfalls deutlich niedrigeren Flüsse der linken V. jugularis, die mit  $163 \pm 118$  ml/min ca. 130 bis 230 ml/min unter den Vergleichswerten liegen, was ungefähr dem Unterschied im totalen jugularvenösen Fluss gleich kommt. Im Gegensatz dazu liegt die rechte V. jugularis mit  $443 \pm 199$  ml/min relativ genau im Rahmen der Werte, die sich in der Literatur finden. Woher dieser Unterschied im Bereich der linken Seite rührt, lässt sich nicht mit Bestimmtheit sagen. Einige der Vergleichsstudien arbeiteten mit kleinen Kollektiven und hatten oft wesentlich größere Altersspannen eingeschlossen. Zudem unterschied sich der Gesundheits- bzw. Krankheitszustand zum Teil erheblich. Dennoch liegen die Werte relativ robust über den Eigenen. Alle Messungen erfolgten wie in der vorliegenden Studie in Rückenlage. Der eigene Wert für die linke V. jugularis besitzt eine im Verhältnis zum Mittelwert sehr große Standardabweichung. Es wäre möglich, dass es bei dem relativ kleinen Kollektiv von 24 Probanden zu einer zufälligen Selektion von Probanden mit niedrigem linkem jugularvenösem Fluss kam. Da der TCBF sich nicht von den Vergleichswerten unterscheidet, bedeutet gegenüber den anderen Studien ein niedrigerer totaler jugularvenöser Abstrom im Umkehrschluss einen verhältnismäßig größeren prozentualen Flussanteil für die sekundären venösen Kanäle des vertebralvenösen Systems, da der Einstrom immer genau dem Abstrom entspricht. Aus technischen Gründen können die häufig sehr kaliberschwachen sekundären Venen nicht zuverlässig direkt gemessen werden. Dagegen wird die oben bereits genannte Dominanz der rechten V. jugularis in der Mehrzahl der Fälle deutlich bestätigt. So fand unter anderem Münster (2002) in der rechten Jugularvene mit  $450 \pm 250$  ml/min einen signifikant höheren Fluss als in der linken mit  $240 \pm 175$  ml/min.[110] Bei Müller et al. liegt der rechtsseitige Fluss signifikant um 31% höher als der linksseitige.[108] Wilson et al. fanden ebenfalls eine rechtsseitige Dominanz mit  $370 \pm 80$  ml/min gegenüber  $290 \pm 180$  ml/min auf der linken Seite.[181]

**Tabelle 28: Literaturangaben zum jugularvenösen Fluss (Mittelwerte mit Standardabweichungen; modifiziert aus [110]; Fortsetzung auf der folgenden Seite))**

	n	Alter	Methode	Kollektiv	LIJV flow (ml/min)	RIJV (ml/min)	totJugVenFlow (ml/min)
<b>Wilson &amp; Halsey (1970)[180]</b>	12	k.A.	Thermodilution	schwere zerebrovaskuläre Erkrankung			390
<b>Wilson et al. (1972)[181]</b>	10	47 ± 17 (17- 69)	Thermodilution	schwerkranke Patienten	290 ± 180	370 ± 80	660 ± 200
<b>Müller et al. (1988)[107]</b>	100	45 ± 14 (21-70)	Duplex	gesunde Freiwillige			840 ± 230
<b>Müller et al. (1990)[108]</b>	100	45 ± 14 (21-70)	Duplex	gesunde Freiwillige	300 ± 190	440 ± 230	740 ± 210



<b>Mélot et al. (1996)[104]</b>	15	55 ± 18 (30-81)	Thermodilution	komatöse Patienten, 30° Kopfneigung, pCO <sub>2</sub> : 40mmHg, einseitige Messung	390 ± 190		
<b>Münster (2002)[110]</b>	23	25 ± 3 (19-31)	Duplex	gesunde Freiwillige	240 ± 180	450 ± 250	700 ± 270
<b>Eigene Messwerte (Normalposition)</b>	24	26 ± 2 (23-32)	MRT	gesunde Freiwillige	163 ± 118	443 ± 199	606 ± 175

Allgemein lässt sich aus der obigen deskriptiven Statistik (Kapitel 3.1) ablesen, dass für die arteriellen Gefäße arithmetisches Mittel und Median, ähnlich wie bei den Winkelmessungen, deutlich näher beieinander liegen, als das bei den Venen der Fall ist. Das ist ein Indiz dafür, dass die Normalverteilung für diese Fälle sehr gut gegeben ist. Der etwas ausgeprägtere Unterschied bei den Venen spricht für eine größere Streubreite mit einer leichten Schiefe der Verteilung, obwohl o.g. Tests die Annahme der Normalverteilung nicht ablehnten. Das ist zum Teil auch in der Asymmetrie mancher Quartilsbereiche und Whisker ersichtlich (z.B. Abbildung 38). Für die relativen Werte in Prozent des totalen zerebralen Blutflusses gilt dasselbe, hier bewegen sich bei den Arterien arithmetisches Mittel und Median fast exakt um den gleichen Zahlenwert, während sie sich bei den Venen um bis zu sechs Prozentpunkte unterscheiden. Dies bestätigt die oben (Kapitel 1.1.3) bereits angeführte höhere interindividuelle Variabilität der Venen im Vergleich zu den Arterien im Bereich der Anatomie, die auch den eigenen Erfahrungen im Rahmen der Studie entspricht. Venen besitzen dünnere Gefäßwände als Arterien, die einer stärkeren systemischen Regulation etwa durch Korrektur des Gefäßquerschnitts unterliegen. In Venen herrscht ein wesentlich niedrigerer Druck, der das Gefäß von innen offen halten und gegen Druck von außen unempfindlicher machen könnte. Durch den niedrigeren Gesamtdruck sind Venen hydrostatischen Druckänderungen wesentlich stärker ausgesetzt als Arterien. Das spricht für eine deutlich stärkere Beeinflussbarkeit der Venen im Vergleich zu den Arterien durch äußere Umstände und Kräfte.

#### 4.2.2 UNTERSUCHUNG DER ABHÄNGIGKEIT VON DER MESSPOSITION

Bisher liegen nach Kenntnis des Autors kaum systematische Untersuchungen über den Einfluss der Halsangulation auf den zerebralen Blutfluss und insbesondere den venösen Abstrom vor. Für die wenigsten Studien, die sich mit dem zerebralen Blutfluss befassen, ist die Position des Kopfes im Verhältnis zum Körper tatsächlich festgehalten. Das Augenmerk der Untersucher lag bisher meistens auf der Position des gesamten Körpers im Hinblick auf die Horizontale, mit den Extremwerten der aufrecht stehenden oder sitzenden Position einerseits und Kopftieflage andererseits. Eine der wenigen Ausnahmen stellt eine Studie von Iwabuchi et al. (1986)[77] dar, in der der Confluens-sinum-Druck (CSP = confluens sinuum pressure) in verschiedenen Kopf- und Körperpositionen intraoperativ bei neurochirurgischen Patienten untersucht wurde. Dabei wurde eine Erhöhung des CSP bei Reklination und Erniedrigung bei Inklinatation gefunden. Die Untersuchung des Einflusses der Relation von Kopf- zu Körperstellung ist daher Hauptziel der vorliegenden Studie und soll in diesem Kapitel behandelt werden. Zur statistischen Analyse wurde ein gemischtes lineares Modell berechnet, das die Flusswerte der einzelnen Gefäße hinsichtlich fester Effekte infolge der Intervention, also der Änderung der Kopfposition, untersuchte. Es handelt sich bei den im Folgenden genannten Flusswerten um Mittelwerte.

In Tabelle 16 (Kapitel 3.2.1) sind die Ergebnisse für die gegeneinander ausgewerteten Flusswerte in Inklinatation und Normalposition aufgeführt. Auf Seiten der absoluten Flusswerte ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede für den totalen jugularvenösen Fluss (totJugVenFlow), die rechte Jugularvene (RIJV flow) und die dominante Jugularvene (Dominant flow). Der totJugVenFlow ist dabei im Mittel in Inklinatation um 50 ml/min kleiner als in Normalposition ( $p = 0,046$ ), was eine achtprozentige Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in Normalposition (606 ml/min) bedeutet. Entsprechend sind in Inklinatation auch der RIJV flow ( $p = 0,03$ ) und der Fluss der dominanten Vene ( $p = 0,026$ ) im Mittel um 55 ml/min bzw. 57 ml/min kleiner als die Ausgangswerte der Normalposition (443 ml/min bzw. 469 ml/min; beides Verschiebungen von 12%). Korrespondierend ergeben sich bei den relativen TCBF-bezogenen Flusswerten Signifikanzen für Flussreduktionen in der rechten (RIJV/TCBF;  $p = 0,044$ ) und der dominanten Jugularvene (Dominant flow/TCBF;  $p = 0,037$ ), nämlich um 6,4% des TCBF (Normalposition: 54% des TCBF) und 6,6% (Normalposition: 57% des TCBF). Der zugehörige Wert für den totJugVenFlow/TCBF entgeht mit einem p-Wert von 0,07 knapp einem statistisch signifikanten Niveau (Schätzwert -6,4% zum Ausgangswert in Normalposition von 75%). Das ist nach Ansicht des Autors dennoch als Ausdruck einer angedeuteten Tendenz interpretierbar, die aufgrund des kleinen Kollektivs eventuell nicht zum Tragen kommt. Sie wäre aber wegen der entsprechenden Signifikanz auf der absoluten Seite und in Analogie zu den Ergebnissen für die rechte und die dominante V. jugularis in jedem Fall plausibel. Die Ergebnisse für den Vergleich Inklinatation vs. Normalposition decken sich weitgehend mit der postulierten Alternativhypothese, dass positionsabhängige Verschiebungen des venösen Abstroms existieren.

Ähnliche Ergebnisse liefert der Vergleich von Normalposition mit Reklination (Tabelle 17, Kapitel 3.2.2). Der totJugVenFlow ( $p = 0,007$ ), RIJV flow ( $p = 0,032$ ) und der Fluss durch die dominante Jugularvene ( $p = 0,01$ ) sind bei oben genannten Werten für die Normalposition verglichen mit der Reklination signifikant um jeweils 59 ml/min, 34 ml/min und 50 ml/min kleiner, was einer Veränderung von 10%, 8% bzw. 11% entspricht. Indessen entgehen der totJugVenFlow/TCBF und der dominant flow/TCBF mit p-Werten von 0,056 und 0,073 (Schätzwerte 4,9% und 4,4%) knapp einem signifikanten Niveau. Analog der oben beschriebenen Situation ist auch hier die Annahme einer sichtbaren, aber nicht signifikanten Tendenz plausibel. Der RIJV flow/TCBF ist deutlich nicht-signifikant ( $p=0,231$ ). Außer den genannten Werten ergeben sich noch Signifikanzen für den LICA flow (Schätzwert 17 ml/min,  $p = 0,007$ ), LICA flow/TCBF (Schätzwert 1%,  $p = 0,013$ ) und den LVA flow/TCBF (Schätzwert -0,8%, also eine Zunahme(!) gegenüber der Reklination,  $p = 0,036$ ). Während die venösen Werte bis auf den RIJV flow /TCBF in das Konzept der Alternativhypothese passen, lassen sich die arteriellen Werte mangels konsistenter Ergebnisse für Inklinatation vs. Normalposition und Reklination vs. Normalposition schlechter einordnen. Als möglicher Grund steht wiederum die geringe Größe des Studienkollektivs im Raum, die es schwierig macht Zusammenhänge nachzuweisen, die sich im Einprozentbereich des TCBF bewegen. Alternativ ist auch eine zufällige Signifikanz im Rahmen des multiplen Testens zu erwägen (vgl. Kapitel 4.6). Genauso verhält es sich mit der isolierten Signifikanz des LICA flow, Schätzwert 14 ml/min,  $p = 0,005$ , bei Vergleich der Inklinatation gegenüber der Reklination (Tabelle 18, Kapitel 3.2.3).

Die signifikanten Ergebnisse für die jeweils in Normalposition dominante Jugularvene stehen in enger Beziehung zu denen für die rechte Jugularvene. Ursächlich für den Zusammenhang zwischen diesen beiden Ergebnissen ist die bereits ausgeführte Dominanz der rechten Jugularvene, die im Mittel größere Flusswerte aufweist als die linke. In der vorliegenden Studie war in Normalposition in 21 Fällen die rechte und nur in drei Fällen die linke Jugularvene dominant. Das hat zur Folge, dass in weiten Teilen die Messwerte für die rechte und für die dominante V. jugularis übereinstimmen. Die Ergebnisse für den Fluss durch die dominante Jugularvene sind im Großen und Ganzen mit dem für die RIJV gleichzusetzen,

sowohl hinsichtlich der Absolutwerte als auch der auf den TCBF bezogenen Werte. Das Ausmaß der Dominanz (Differenz zwischen rechter und linker Jugularvene) schwankte bei Änderung der Kopfposition in sehr unterschiedlichen Dimensionen und Größenordnungen. Verglichen mit der Normalposition war es in Inklinatation in 12 Fällen kleiner und in neun Fällen größer. In Reklination war es in sechs Fällen größer und in 17 Fällen kleiner als in Normalposition. Insgesamt viermal kam es zu einer Umkehr der Dominanz bei Änderung der Kopfposition: dreimal war bei Probanden in Normalposition die rechte, in Inklinatation aber die linke Jugularvene dominant, einmal in Normalposition die linke und in Reklination die rechte V. Jugularis. Ein festes Muster lässt sich daraus nicht ableiten. Tendenziell ist die Dominanz in einer von der Normalposition abweichenden Haltung kleiner. Dies deckt sich mit den Ergebnissen des gemischten Modells, das kleinere Flüsse in Inklinatation und Reklination gegenüber der Normalposition zeigte. Um feste Zusammenhänge bei der prozentualen Umverteilung der Gefäßflüsse infolge Positionsänderungen zu finden, wurde oben genannte Regressionsanalyse der Gefäße untereinander durchgeführt (vgl. dazu auch Kapitel 4.2.4)

Die zu den (nahezu) signifikanten Ergebnissen gehörigen Abbildungen 30, 35, 36, 38 für die absoluten und 43, 45, 48, 49, 51 für die relativen Werte finden sich in Kapitel 3.1.2. In ihnen sind für die jeweiligen Gefäßflüsse die Boxplots für jede Kopfposition abgebildet (1,0: Inklinatation; 2,0: Normalposition; 3,0: Reklination). Es fällt für die signifikanten Gefäßflüsse deutlich schwerer, die gefundenen Unterschiede rein visuell nachzuvollziehen, als das bei den Winkelmessungen der Fall ist. Bei diesen führt die Betrachtung der Boxplots (Abbildungen 23 bis 26, Kapitel 3.1.1) auf rein visuelle Art und Weise schon die ausgeprägten Winkelunterschiede zwischen den Kopfpositionen vor Augen. Für die Flussmessungen liegen die dargestellten Mediane und Interquartilsbereiche in den meisten Fällen sehr nahe beieinander. Die deutlichsten Unterschiede zwischen den Positionen für den totJugVenFlow absolut (Abbildung 38) und in Prozent (Abbildung 47) zu erkennen, was sich aber kaum in der Stärke der Signifikanz und in der *mittleren* Größe des Flussunterschieds zwischen den Positionen widerspiegelt. Allein durch visuelle Analyse der Boxplots lassen sich also keine großen Unterschiede feststellen. Auch eine Unterscheidung von signifikanten und nicht-signifikanten Flussunterschieden bei Einbeziehung der Boxplots der restlichen Gefäßflüsse (Abbildungen 29, 31 - 34, 37, 40, 42, 43, 46) ist nicht möglich. Daraus wird deutlich, dass die gefundenen Zusammenhänge sich *im Mittel* in einem sehr kleinen Rahmen bewegen, nämlich oben genannten 8 - 12 % bezogen auf den jeweiligen Gefäßfluss in Normalposition und 1 - 6,6% bezogen auf den TCBF. Diese Werte können zudem eine gewisse Spannbreite an zufälligen Messfehlern beinhalten. Die anschaulichen mittleren Unterschiede in der Position zum Zeitpunkt der Messungen wirken sich in einem wesentlich schwächeren und weniger greifbaren *mittleren* Ausmaß auf die Flüsse vor allem des venösen Systems aus. Betrachtet man andererseits die Messwerte für die einzelnen Probanden bzw. die Beträge der Unterschiede der Flusswerte zwischen den jeweiligen Kopfpositionen (Tabelle 15), fallen zweierlei Dinge auf:

Erstens sind die mittleren Unterschiede zwischen den drei Messlagen für die Arterien wesentlich kleiner als für die Venen. Für die absoluten Werte bewegen sich die arteriellen Schwankungen zwischen  $11 \pm 9$  ml/min und  $27 \pm 19$  ml/min, die venösen Flussänderungen sind dagegen mit Werten zwischen  $48 \pm 59$  ml/min und  $89 \pm 91$  ml/min zwei- bis achtmal so hoch (ohne die Summation der Jugularvenen, den totJugVenFlow, mit einzubeziehen). Weil der TCBF auch bis zu einem gewissen Grad zwischen den Kopfpositionen schwankt, was durch absolute Flussveränderungen in den Arterien geschieht und hierdurch Schwankungen bei den Venen nach sich zieht, sind die relativen auf den TCBF bezogenen prozentualen Schwankungen wesentlich aussagekräftiger (das gilt auch für die Ergebnisse des gemischten Modells). Sie sind im arteriellen Bereich mit im Mittel nur ein- bis zweiprozentigen

Ausschlägen sehr gering. Dieselben Werte auf der venösen Seite schwanken zwischen  $6 \pm 7$  %TCBF und  $11 \pm 11$  %TCBF und sind damit drei- bis elfmal so hoch.

Zweitens fällt auf, dass die entsprechenden Maxima auf Seiten der Venen teilweise wesentlich größer ausfallen. Diese sind ebenfalls bei den Arterien (32 bis 86 ml/min absolut, 3 bis 7 %TCBF relativ) um ein mehrfaches kleiner als bei den Venen (208 bis 330 ml/min absolut, 23 bis 47 %TCBF relativ), nämlich zwei- bis zehnfach für die absoluten und drei- bis sechzehnfach bei den relativen Maxima. Das legt den Schluss nahe, dass die Venen mit ihren sehr viel größeren Schwankungen eine weit weniger konstante volumetrische Flussrate aufweisen als die Arterien und sehr viel stärker von Änderungen der Kopfposition und anderen äußeren Faktoren beeinflusst werden können.

Die teils ausgesprochen großen Flussverschiebungen infolge einer Änderung der Kopfposition können allerdings in der Statistik nicht zum Tragen kommen:

Bei den einzelnen Probanden können diese nämlich sowohl nach oben als auch nach unten ausschlagen. Das ist unabhängig davon, in welche Richtung sich die Kopfposition ändert. Als ein Vergleich der Mittelwerte bildet die Statistik die teils starken Flussveränderungen nach oben oder unten nicht ab, weil diese sich gegenseitig herausmitteln: Das ist in den Abbildungen 48 (für die Absolutwerte) und 49 (für %TCBF) dargestellt. In beiden sind die Differenzen zwischen den Kopfpositionen (diesmal ohne Beträge) aufgezeichnet. Vor allem bei den gemessenen Venen zeigt sich, dass die Ausschläge sehr groß sind, aber sowohl in Plus- als auch in Minusrichtung gehen können. Es ergeben sich demnach vergleichsweise kleine und relativ nah um Null gelegene Mittelwerte. Weil also jeweils sowohl eine Vergrößerung als auch eine Verkleinerung des Flusswertes eines Gefäßes im Vergleich zur Referenzposition möglich ist, mitteln sich die Veränderungen gegenseitig heraus. Die Arterien scheinen im Vergleich zu den Venen nicht nur geringere Schwankungsbreiten der Flussveränderungen, sondern auch konstantere Mittelwerte zu besitzen, sodass sich hier kleinere Zusammenhänge zwischen Haltungsänderung und Flussänderung ergeben. Das ergibt auch im Hinblick auf die Sicherstellung der zerebralen Sauerstoffversorgung mittels Autoregulation Sinn.

Die Alternativhypothese der vorliegenden Studie lautete, dass positionsabhängige (prozentuale) Verschiebungen des venösen Abstroms zwischen den existierenden venösen Drainagewegen existieren. Die Ergebnisse der Arbeit belegen, dass es signifikante Unterschiede des Gefäßflusses durch die Variation der Halsangulation insbesondere im Bereich der Venen gibt. Es wird somit die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen. Die Verschiebungen sind aber über das Kollektiv gemittelt nicht sehr groß. Für oben genannte Studien, welche bei multipler Sklerose [48], Migräne [86] und nach Schädelhirntrauma [127] Verschiebungen der zerebralvenösen Drainage weg von den Jugularvenen hin zu den kleinen sekundären Venen fanden, müssen allenfalls kleine Einschränkung der Aussagekraft resümiert werden, denn deren Ergebnisse wurden über ein Kollektiv hinweg erzielt, welches vermutlich keinen so ausgeprägten Schwankungen der Halsangulation unterlegen war wie das der vorliegenden Studie. Für einzelne Patienten darf hinsichtlich der genannten Erkrankungen mittels derartiger Messungen jedoch nach unseren Erkenntnissen keine Testentscheidung getroffen werden, weil die interindividuellen Schwankungen dafür zu groß sind.

#### 4.2.3 UNTERSUCHUNG DER ABHÄNGIGKEIT VOM ANGULATIONSWINKEL

Nach der Postulierung einer Beeinflussung der volumetrischen Flussrate der venösen Gefäße durch die Kopfposition musste überprüft werden, ob es einen linearen Zusammenhang zwischen der Größe der gemessenen Winkel und den Gefäßflüssen gibt. Dafür wurde der Zusammenhang der gemessenen Flusswerte und der erfassten Gefäße gegenüber den vier gemessenen HWS-Winkeln in einem linearen Regressionsmodell untersucht. Nach den Ergebnissen des gemischten Modells gingen die Flussverschiebungen, die in Inklinatation und Reklination verglichen mit der Normalposition auftraten, jeweils hin zu kleineren Werten. Deshalb wurden Messwerte für Winkel und Flüsse dieser beiden Positionen getrennt voneinander in das lineare Modell aufgenommen und jeweils mit der Normalposition korreliert. Bei Betrachtung der Graphen und Tabellen muss beachtet werden, dass kleinere Winkel zwischen C1 und C2 bzw. der McGregor-Linie und C2 eine stärkere Extension / schwächere Flexion bedeuten. Umgekehrt stehen größere Winkel eine schwächere Extension / stärkere Flexion. Das steht im Gegensatz zu den gemessenen Winkeln für die untere HWS, für die eine gleichgerichtete Beziehung gilt. Der Grund dafür ist die oben genannte Ausrichtung der Tangente an C2 nicht an der Grundplatte, sondern an der posterioren Begrenzung.

In Tabelle 19 (Kapitel 3.3.1) sind die signifikanten Ergebnisse der Regressionsanalyse unter Einbeziehung der Messwerte von Inklinatation und Normalposition aufgeführt. Die zugehörigen Streudiagramme mit eingezeichneten Regressionsgeraden finden sich in den Abbildungen 50 bis 56 (ebenfalls Kapitel 3.3.1).

Es ließ sich hier kein linearer Zusammenhang zwischen einem der untersuchten Gefäße und den Winkeln der unteren HWS finden. Jeweils hochsignifikant (mit p-Werten  $< 0,0004$  bzw. einmal  $0,001$ ) fand sich jedoch ein Zusammenhang zwischen den Vertebralarterien und dem Winkel zwischen Atlas und Axis. Dies wurde sowohl für die absoluten wie auch für die TCBF-bezogenen Messwerte gefunden. Dabei waren die Ergebnisse genau gegenläufig: je größer der Winkelbetrag (und damit je geringer die Extension), desto größer war der absolute und relative Fluss innerhalb der linken Vertebralarterie. Für die rechte Vertebralarterie herrschte eine genau umgekehrte Flussveränderung vor. Die Beträge der jeweiligen Steigungen der Regressionsgeraden stimmen relativ genau überein. Die Betrachtung der Korrelationskoeffizienten (um  $0,5$ ) und einigermaßen großen Streubreite um die Regressionsgerade in den Graphen lässt auf einen nur mittelgradig ausgeprägten Zusammenhang schließen.

Ebenfalls signifikant und mit denselben Flussrichtungsänderungen korrespondieren die Ergebnisse für die Regression zwischen Vertebralarterien und McGregor-C2-Winkel. Hier gab es aber eine größere Streuung und einen kleineren Steigungsbetrag und somit nur eine schwache Ausprägung des Zusammenhangs. Die geringere Stärke dieser Interaktion lässt vermuten, dass der Winkel zwischen Atlas und Axis gewissermaßen näher an deren Ursache liegt. Sie lässt sich somit wohl durch den Winkel zwischen der McGregor-Linie und Axis schon zunehmend schlechter nachvollziehen, denn der ist über drei statt nur über zwei "Wirbel"-Segmente summiert. Die Signifikanz des LVA flow für den Winkel C1 - C2 kann für den McGregor-Winkel nicht reproduziert werden. Über den Grund hierfür lässt sich nur spekulieren. Möglicherweise handelt es sich auch hier um eine Folge des kleinen Kollektivs.

Bei Durchführung des linearen Regressionsmodells unter Einbeziehung der Messwerte von Reklination und Normalposition (Ergebnisse in Tabelle 20 und den Abbildungen 57 bis 75, Kapitel 3.3.2) lassen sich die Ergebnisse für die Absolut- und Relativwerte der Vertebralarterien bezüglich des Winkels C1 - C2 in ungefähr gleicher Ausprägung, gleicher Richtung und mit ähnlichem Signifikanzniveau (zwischen  $0,001$  und  $0,007$ ) reproduzieren. Das spricht für einen robusten Zusammenhang zwischen diesen beiden Endpunkten. Für den Winkel McGregor - C2 gelingt das nur für die relativen TCBF-bezogenen Flusswerte, hier jedoch ebenfalls mit ähnlichen Signifikanzniveaus, Steigungen und Streuungswerten. Insgesamt bestärkt das in der Annahme, dass die Ursache des Zusammenhangs zwischen Atlas und Axis gelegen

sein sollte und der Zusammenhang hier am deutlichsten zu Tage tritt. Der Nachweis einer Abhängigkeit ist demnach bei Kontemplation des Winkels McGregor - C2 erschwert. Daher gelang an dieser Stelle kein Nachweis.

Hier spiegeln sich nun auch die Ergebnisse obigen gemischten Modells wider. Für den totalen jugularvenösen Fluss, die rechte und die dominante Jugularvene finden sich mit p-Werten zwischen 0,006 und einem knapp oberhalb der Signifikanzgrenze gelegenen Wert von 0,06 eine Abnahme der Flusswerte für steigende Reklinationswinkel der unteren HWS (Cobb- und Posterior-Tangent-Methode). Das korrespondiert mit den in Kapitel 3.2.2 aufgeführten Ergebnissen. Der Zusammenhang weist nur eine mäßige bis geringe Stärke auf und scheint für die posterioren Tangenten (Korrelationskoeffizienten 0,351 - 0,440) ausgeprägter zu sein als für die Cobb-Winkel (Korrelationskoeffizienten 0,271 - 0,934). Dies lässt sich als weiteres Indiz für eine größere Robustheit und einen geringeren Standardfehler der Harrison-Methode interpretieren (vgl. Kapitel 4.1). Der allgemein nur schwache Zusammenhang lässt sich wie oben bereits diskutiert mit der großen Schwankungsbreite vor allem der venösen Flüsse erklären (siehe Kapitel 4.2.2 und Abbildungen 48 / 49), die auch in den zugehörigen Streudiagrammen sehr gut nachvollziehbar ist (Abbildungen 57 bis 68). Der deswegen ohnehin nur schwach ausgeprägte Zusammenhang bei Betrachtung von Reklination und Normalposition ist noch schwächer für Inklinatation und Normalposition, sodass hier kein signifikantes Ergebnis erzielt wird. Außerdem kann man darüber spekulieren, ob der Zusammenhang insgesamt nur annähernd linear oder komplett anders geartet ist. Möglicherweise lässt er sich deswegen bei Analyse von Reklination/Normalposition nur schwach in das lineare Modell einfügen, während eine Einbindung bei Betrachtung von Inklinatation/Normalposition nicht möglich ist. Eine Klärung dieser Fragestellung geht über den Rahmen dieser Arbeit hinaus. Größere Probandenzahlen sind dazu nötig. Für die Winkel der oberen HWS findet sich kein Zusammenhang zu den venösen Flüssen. Ebenso kann der gefundene Zusammenhang für die Vertebralarterien nicht durch die Ergebnisse des gemischten Modells reflektiert werden. Eine mögliche Ursache ist, dass der Zusammenhang für die Power der vorliegenden Studie zu klein oder alternativ die Streubreite der Werte zu groß ist.

Wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben fällt die Einordnung der signifikanten Ergebnisses für die LICA (absolut und relativ) auch hier schwer. Es sei auf die dort für dieses Gefäß ausgeführten Annahmen verwiesen. Insgesamt deuten die Ergebnisse der Regressionsanalyse in Bezug auf die Jugularvenen ähnliche Zusammenhänge an, wie sie im Rahmen des gemischten Modells gefunden wurden. Insofern kann das als Indiz für die Richtigkeit der Ablehnung der Nullhypothese und Annahme der Alternativhypothese gewertet werden. Die Datengrundlage ist jedoch zu schwach, um Kausalitäten herzuleiten und stabile, robuste Gesetzmäßigkeiten im Sinne einer Geradengleichung von  $y(x) = a * x + b$ , geschweige denn kompliziertere Abhängigkeiten nachzuweisen. Hier bietet sich eine Fülle an Untersuchungsstoff für weitere Studien.

Sowohl bei Untersuchung von Inklinatation / Normalposition als auch bei Analyse von Reklination / Normalposition finden sich oben genannte und zueinander gegenläufige Abhängigkeiten der Vertebralarterien mit den Winkeln der oberen HWS. Die Vermutung liegt nahe, dass die Ursache für diese Beziehungen sich im Bereich des Atlas befindet. Hier machen die Vertebralarterien, nachdem sie durch die Foramina transversaria der Halswirbel C6 bis C1 nach kranial verlaufen sind, einen Schwenk nach posterior und ziehen über den Arcus posterior atlantis. Dort werden sie von den Mm. semispinales capitis bedeckt. Daraufhin treten sie durch das Foramen magnum in die Schädelhöhle ein.[148, 149] Der Verlauf ist an dieser Stelle also im Gegensatz zu den restlichen Gefäßabschnitten sehr kurvig und weniger knöchern geschützt. Das birgt die Möglichkeit einer stärkeren Beeinflussung durch Verlagerung der Position des Atlas, der vermutlich die Abknickung des Gefäßverlaufs verstärken und abschwächen

oder die Aa. vertebrales gewissermaßen komprimieren und wieder öffnen kann, je nachdem ob er flektiert oder extendiert. Die Mm. semispinales könnten bei Kontraktion ebenfalls einen Einfluss auf die unmittelbar benachbarten Gefäße haben und diese komprimieren. Möglicherweise liegt den zueinander gegenläufigen Flussveränderungen innerhalb der Aa. vertebrales zugrunde, dass der Atlas selbst kaum muskelgeführt ist, seine Bewegungen eher passiver Natur sind und vor allem das Atlantoaxialgelenk Spielraum für Translation und Rotation bietet (vgl. Kapitel 1.3, u.a. Konzept der instantaneous center of rotation). Durch passive Rotation und Translation des Atlas bestünde die Möglichkeit, dass sich seitengetrennt unterschiedliche und gegengerichtete äußere Einflüsse auf die Vertebralarterien manifestieren und somit beispielsweise eine Seite komprimiert, die andere im Gegenzug offen gehalten wird. Ob dieser Zusammenhang tatsächlich besteht, kann im Rahmen der vorliegenden Studie nicht geklärt werden. Dazu müsste im Rahmen einer größeren Fallzahl die Untersuchung stärker auf den Atlas fokussiert werden. Er entbehrt aber nicht einer gewissen Plausibilität.

#### 4.2.4 BEZIEHUNGEN DER ARTERIEN UNTEREINANDER

Um Muster bei der prozentualen Flussverschiebung der untersuchten Gefäße untereinander aufzudecken, wurden die Differenzen der auf den TCBF bezogenen relativen Flusswerte zwischen Inklinatation / Reklination einerseits und der Normalposition andererseits gebildet. Es wurden alle arteriellen Gefäßflüsse untereinander sowie die rechte vs. die linke Jugularvene in einer linearen Regressionsanalyse untersucht. Zusätzlich wurden die beiden Carotiden zum Carotissystem und die Vertebralarterien zum Vertebralssystem zusammengefasst und einer Regressionsanalyse unterzogen. Selbiges geschah mit der Summation der rechtsseitigen und der linksseitigen Arterien (rechte A. carotis + A. vertebralis vs. linke A. carotis + A. vertebralis). In den Tabellen 21 und 22 und Abbildungen 76 bis 79 (Kapitel 3.4) sind die signifikanten Ergebnisse dieser Analyse zusammengefasst. Dabei stehen die rechten und linken Arterien ebenso wie das Carotissystem und das Vertebralssystem zueinander in exakter Korrelation mit Korrelationskoeffizienten von 1 und Steigungen der Regressionsgeraden von jeweils -1 bei Signifikanzniveaus  $<0,0001$ . Ein prozentualer Anstieg in einem System wird, wie erwartet und notwendig, exakt gegenläufig durch das andere System beantwortet, sodass in Summe 100 %TCBF erhalten bleiben. Durch die Bestätigung dieses Zusammenhangs kann die Methodik der Untersuchung der einzelnen Gefäße untereinander durch Differenzbildung, die zur reinen Betrachtung der Veränderung des Flusses zwischen den zwei jeweiligen Positionen dient, als hinreichend genau und für ihren Zweck geeignet eingeschätzt werden.

Für die Beziehung der Jugularvenen untereinander fand sich keine signifikant lineare Interaktion. Eine Flussverschiebung in dem einen Gefäß wird nicht durch eine entsprechende gerichtete Flussverschiebung in dem anderen Gefäß beantwortet. Verschiebungen müssen damit wohl über das vertebralvenöse System ausgeglichen werden. Dieses konnte aufgrund technischer Limitationen nicht erfasst werden und ging infolge dessen nicht in die Berechnung mit ein. Weitere Studien, die auch das VVS ausreichend genau erfassen, wären für weitere Aussagen hierzu notwendig.

Interessant sind die gefundene Korrelation zwischen jeweils rechter A. carotis und linker A. vertebralis bzw. linker A. carotis und rechter A. vertebralis (Korrelationskoeffizienten 0,396 bis 0,686, also niedriger bis mittlerer Zusammenhang; Signifikanzniveaus 0,0001 bis 0,055) im Sinne einer Art Überkreuz-Beziehung. Beides lässt sich sowohl für die Differenzbildungen zwischen Normalposition und Inklinatation als auch für die zwischen Normalposition und Reklination feststellen. Warum sich keine ausgleichenden Flussverschiebungen zwischen den Arterien einer Seite und zwischen den einzelnen Aa. carotides und Aa. vertebrales feststellen lassen, ist unklar. Es könnte sich um eine Manifestation desselben

Zusammenhangs handeln, der bereits in Kapitel 4.2.3 bezüglich der Vertebralarterien und des Atlas bzw. dessen passiver Translation und Rotation diskutiert wurde.

### 4.3 EINORDNUNG DER GEFUNDENEN VENÖSEN FLUSSVERSCHIEBUNGEN ANHAND DES STARLING-RESISTOR-MODELLS UND EINFLUSS NICHT GEMESSENER EINFLUSSFAKTOREN

Allgemeine Überlegungen zu venösen Blutgefäßen führen zu der Erkenntnis, dass deren Compliance äußerst variabel und abhängig vom Füllungszustand, dem transmuralen Druck und dem Venentonus ist.[144] Der transmurale Druck als Differenz des intravasalen und des interstitiellen Drucks wird durch Variationen dieser Druckkomponenten mit der jeweils inhärenten Veränderung von Variablen der Bernoulli-Poiseuille-Gleichung beeinflusst:

$$P + \rho gh + \rho \frac{v^2}{2} + \int \frac{\text{visköser}}{\text{Druckverlust}} = \text{konstant} [9]$$

(P: Druck der Flüssigkeit mit gravitationsbedingter, visköser und Beschleunigungs-Komponente,  $\rho$ : Dichte, g: Erdbeschleunigung, h: vertikale Distanz zwischen zwei Punkten in einer durchflossenen Röhre, v: durchschnittliche Geschwindigkeit durch einen Röhrenquerschnitt). Beispielsweise kann es sich um Schwankungen von Flusswiderstand, Flussrate, Beschleunigung/Dezeleration oder hydrostatischem Druck handeln.

In einem Niederdrucksystem wie dem venösen Schenkel des Kreislaufs hat insbesondere der interstitielle Druck, also der Druck des jeweiligen umgebenden Gewebekompartiments, großen Einfluss auf Faktoren der Bernoulli-Poiseuille-Gleichung [142]. Dieser Einfluss wird in erster Linie über eine Veränderung der Gefäßgeometrie mittels Kompression oder Dekompression ausgeübt. Dem liegt zugrunde, dass Flusswiderstand indirekt proportional zur vierten Potenz des Gefäßradius ist:

$$W = \frac{\Delta p}{i} = \frac{8\eta l}{r^4 \pi}$$

(W: Strömungswiderstand,  $\Delta p$ : Druckabfall, i: Stromstärke,  $\eta$ : Viskosität, l: Länge des Gefäßabschnitts, r: Gefäßinnenradius)[16]. Dies gilt umso mehr für die Versuchsanordnung in dieser Arbeit unter der Annahme, dass in liegender Position die hydrostatische Druckkomponente nur minimalen Einfluss haben sollte. Der Grund dafür liegt in der geringen maximalen vertikalen Distanz zweier Punkte in dem durchflossenen Gefäßabschnitt. Zudem sind Venen aufgrund ihres dünnen Wandaufbaus und ihrer Zytoarchitektur kollabierbar.[142] Stellt man die Compliance der Venen in einem Druck-Volumen-Diagramm dar (siehe einschlägige Physiologie-Standartwerke), wird ersichtlich, dass insbesondere in einem leicht positiven oder negativen Bereich des transmuralen Drucks geringe Druckänderungen ausgeprägte Veränderungen des Gefäßquerschnitts und damit des Flusswiderstands hervorrufen.[142] Bei abnehmendem transmuralen Druck wird der Venenquerschnitt erst oval und dann hantelförmig, bis die Vene schließlich kollabiert ist. Nur bei relativ hohen transmuralen Drücken ist das Gefäß kreisförmig. [16]



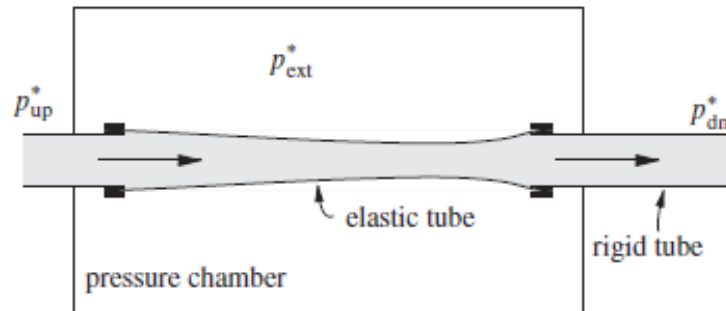


Abbildung 79: Starling Resistor;  $P_{up}$  (upstream pressure) =  $P_i$  (inflow pressure, siehe Text),  $P_{dn}$  (downstream pressure) =  $P_v$  (venous pressure, siehe Text), (aus Whittaker R.J., Heil M., Jensen O.E., and Waters S.L., *A rational derivation of a tube law from shell theory. The Quarterly Journal of Mechanics and Applied Mathematics*, 2010. 63(4): p. 465-496. <https://doi.org/10.1093/qjmam/hbq020> [177], translated and reproduced with permission of Oxford University Press on behalf of the QJMAM Trust. OUP and the QJMAM Trust are not responsible or in any way liable for the accuracy or the translation. Max Schick is solely responsible for the translation in this work.)

Für die Beschreibung und Untersuchung der Eigenschaften kollabierbarer durchflossener Röhren wie den Venen wird in der Literatur vielfach das sogenannte Starling-Resistor-Modell verwendet.[109, 123, 142] Bei einem Starling-Resistor (Abbildung 80 aus [177]) handelt es sich um einen Versuchsaufbau, bei dem ein elastischer komprimierbarer Schlauch innerhalb einer umgebenden Druckkammer zwischen zwei rigide inkompressible Röhren geklemmt ist. Am oberen Ende der hintereinandergeschalteten durchflossenen Röhren wird  $P_i$  (inflow pressure, Einflussdruck) und am unteren Ende  $P_v$  (venous pressure, venöser Druck) angelegt. Der externe Druck innerhalb der Druckkammer ( $P_e$ ), welcher den Druck des umgebenden Gewebekompartiments simuliert, kontrolliert das Ausmaß der Kompression des elastischen Schlauchs.[178] Der Fluss durch dieses System wird durch die Verhältnisse von upstream bzw. inflow pressure ( $P_i$ ), externem Druck ( $P_e$ ) und downstream bzw. venous pressure ( $P_v$ ) zueinander bestimmt.[131, 142] Wenn  $P_v$  größer ist als der auf das elastische Gefäß wirkende  $P_e$  ( $P_i > P_v > P_e$ , West Zone 3), ist der Fluss durch die Röhre proportional zu der Differenz zwischen inflow- und venous pressure ( $P_i - P_v$ ). Veränderungen des externen Drucks haben keinen Einfluss auf den Fluss.[131, 142] Wenn der externe Druck auf den elastischen Röhrenabschnitt größer ist als  $P_v$  ( $P_i > P_e > P_v$ , West Zone 2), ist der Fluss proportional zu der Differenz zwischen inflow pressure und externem Druck ( $P_i - P_e$ ) und Veränderungen von  $P_v$  haben keinen Einfluss auf den Fluss. Letzterer Zusammenhang ähnelt einem Wasserfall und wurde demzufolge durch das sogenannte "Wasserfall-Konzept" beschrieben.[142] Wird  $P_e$  weiter erhöht, bis der  $P_i$  übersteigt ( $P_e > P_i > P_v$ , West Zone 1), sistiert der Fluss.[131, 142]

Pranevicius & Pranevicius [131] untersuchten mit einem modifizierten Modell die Umverteilung des Blutflusses bei erhöhtem fokalem Druck des Hirngewebes beispielsweise bei einem Schlaganfall oder Trauma (die folgenden Ausführungen sind der entsprechenden Veröffentlichung entnommen). Dafür konstruierten sie ein Modell, welches zwei Starling-Resistoren beinhaltet, die über einen gemeinsamen Inflow-Pfad mit dem Druck  $P_i$  verbunden waren (Abbildung 81 aus [131], ähnlich einer Parallelschaltung mit zwei variierbaren Widerständen). Der erste Starling-Resistor hatte den Abstromwiderstand  $R_0$  und den externen Druck  $P_e$  und sollte einen Gewebeabschnitt mit verändertem Gewebedruck darstellen. Der zweite Starling-Resistor besaß den Abstromwiderstand  $R_0'$  und den externen Druck  $P_e'$  und repräsentierte umgebende Gewebeabschnitte mit normalem Gewebedruck ( $P_e' = 0$ ). Zur Vereinfachung und zur Eliminierung eines Einflusses des Abstromwiderstands auf die Flussverteilung wurde  $R_0 = R_0'$  und der Gesamtwiderstand gleich 1 gesetzt ( $R_i + R_0/2 = 1$ ).  $P_e$  und  $P_v$  wurden von 0 bis  $P_i$  (=100) variiert. War  $P_e = P_e'$ , hatten Veränderungen von  $P_e$  und  $P_v$  die gleichen Effekte auf beide Abflusspfade und der Fluss  $Q_0$  entsprach  $Q_0'$ . Für  $P_e = P_e' = 0$  wurde der Fluss in beiden Resistoren vom Ohmschen Gesetz bestimmt.

Wurde der Gewebedruck in beiden Starling-Resistoren erhöht ( $P_e = P_e' > 0$ ), reduzierte sich der Fluss gleichermaßen in beiden Abflusswegen und war unabhängig von  $P_v$ , solange  $P_v$  kleiner war als  $P_e$ . Anders verhielt sich die Situation für unterschiedliche externe Drücke ( $P_e > P_e' = 0$ , vgl. Abbildung 81 aus [131]). In diesem Fall blieb der effektive Ausflussdruck im ersten Starling-Resistor höher als im zweiten, solange  $P_v$  niedriger war als  $P_e$  (Abbildung 81 B). Das führte zu einer Umleitung des Flusses hin zum zweiten Resistor. Überschritt  $P_e$  im ersten Resistor  $P_i$ , führte das zu dessen vollständigem Kollaps und sämtlicher Fluss wurde über den zweiten Resistor geleitet (Abbildung 81 A). Die Abnahme des Flusses im ersten und die Zunahme im zweiten Resistor wurde venous steal bzw. luxury perfusion genannt.

Durch Übertragung des Modells der zwei verbundenen Starling-Resistoren auf die venöse Situation im Kopf-Hals-Bereich lassen sich die gefundenen venösen Flussverschiebungen bei Änderung der Kopfposition in ein sinnvolles Konzept bringen. Auch lassen sich Überlegungen zum Einfluss nicht gemessener Gewebeparameter o.ä. durchführen (vgl. auch Angaben und Quellen aus Kapitel 1.1 und 1.3 über Anatomie und Physiologie der Halsregion).

Die verschiedenen venösen Gefäße des Halses liegen bei Projektion in die Sagittalebene unterschiedlich weit ventral bzw. dorsal von den jeweiligen instantanen Rotationszentren der Halswirbelsäule. Zudem sind sie von unterschiedlichen Geweben umgeben, deren Materialeigenschaften und Interaktionen mit den jeweils benachbarten Geweben in der vorliegenden Studie nicht direkt gemessen wurden. Nur ein Teil des VVS ist im knöchernen Wirbelkanal gelegen und dadurch vor äußeren Einflüssen wie Kompression und Dekompression relativ gut geschützt.[159] Es dürfte hauptsächlich von über das (klappenlose) Venensystem fortgeleiteten intravasalen Druckschwankungen beeinflusst werden. Große Teile des VVS liegen allerdings außerhalb des Wirbelkanals und dürften somit interstitiellen Druckschwankungen in großem Maße unterliegen. Selbiges gilt für die Jugularvenen, die ventral des VVS in der Gefäß-Nerven-Scheide des Halses nach kaudal verlaufen. Die Druckschwankungen, welchen sowohl die Jugularvenen als auch die außerhalb des Wirbelkanals gelegenen Anteile des VVS unterliegen, lassen sich einerseits durch rein passive Kompression bzw. Dekompression und Dehnung der Gefäße und des umliegenden Gewebes erklären. Dabei sind sie abhängig davon, welche Richtung die Halsangulation hat und auf welcher Seite des Rotationszentrums das entsprechende Gewebe liegt. Andererseits ist auch eine gewissermaßen "aktive" Kompression durch kontrahierte Muskelbäuche der Muskeln, die an der Ausführung der jeweiligen Halsangulation beteiligt sind (siehe hierzu Tabelle 5, Kapitel 1.3), denkbar. Für die gefundenen Flussveränderungen im venösen Bereich erscheinen demnach Druckveränderungen im jeweils umliegenden Gewebe infolge der Änderung der Kopfposition mit nachfolgender Umverteilung auf andere venöse Abflusspfade (aufgrund der Gefäßgeometrie- und -widerstandsänderungen) plausibel, analog des Modells der zwei benachbarten Starling-Resistoren. Auch eine Rekrutierung bis dahin eventuell kollabierter Venen erscheint denkbar, sofern ihr jeweiliger  $P_v$  mindestens genauso groß ist wie der entsprechende  $P_e$ . So lässt sich auch der Einfluss nicht gemessener Gewebegrößen sinnvoll in ein Konzept eingliedern.

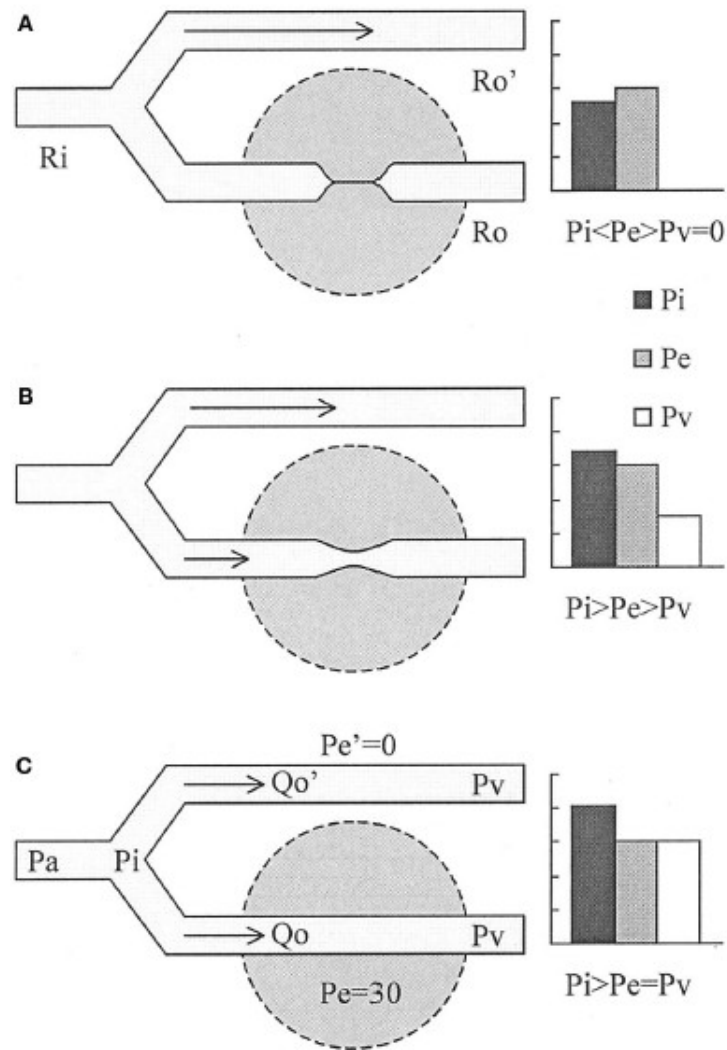


Abbildung 80: Modell der benachbarten Starling-Resistoren; für Erklärungen siehe Text (aus Pranevicius M. and Pranevicius O., *Cerebral venous steal: blood flow diversion with increased tissue pressure. Neurosurgery, 2002. 51(5): p. 1267-1273; discussion 1273-1264. doi: 10.1097/00006123-200211000-00023 [131], Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the Congress of Neurological Surgeons. All rights reserved. OUP and the Congress of Neurological Surgeons are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. Max Schick is solely responsible for the translation in this publication.*)

#### 4.4 DISKUSSION DER MRV-AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung der jugularvenösen Flüsse ergab wie oben erläutert folgende Tendenzen: Im Mittel waren sie in Normalposition am größten und in Inklinaton bzw. Reklination jeweils etwas kleiner. Zwischen Inklinaton und Reklination ergab sich kein signifikanter Unterschied. Da hier nur die Jugularvenen gemessen wurden, der venöse Gesamtabstrom als Summe aus jugularvenösem und sekundär- bzw. vertebralvenösem Abstrom aber in Summe gleich bleiben muss, lautet der Umkehrschluss für den Fluss in den sekundären Venen wie folgt: In Inklinaton und Reklination ist er größer als in Normalposition. Die sekundärvenösen Ströme in Reklination und Inklinaton unterscheiden sich nicht (wesentlich) voneinander. Die Ergebnisse der qualitativ-visuellen MRV-Graduierung, bei der in Inklinaton jeweils mehr sekundäre Gefäße sichtbar waren als in Normalposition und Reklination, decken sich nicht mit diesen quantitativ gemessenen Verschiebungen der Flusswerte (vgl. hierzu Kap. 3.5). Man muss allerdings bei einem direkten Vergleich dieser beiden Ergebnisse beachten, dass die zugrunde

liegenden Daten mit unterschiedlichen Verfahren erhoben wurden. Während die Phasenkontrastmessungen die Flussgeschwindigkeiten innerhalb der Gefäße messen und über die Strömungsgesetze auf ein Flussvolumen pro Zeiteinheit rückgeschlossen werden kann, lassen die TOF-Messungen, auf denen die MRVs basieren, derartige Schlüsse nicht zu. Sie stellen nur Fluss an sich dar, ohne eine quantitative Aussage über dessen Stärke treffen zu können. Es wird nur das Kaliber der durchflossenen Gefäße dargestellt. Demzufolge kann man aus der Größe und Anzahl der Gefäße, die in einer MRV zur Darstellung kommen, keinen direkten Rückschluss auf das quantitative Ausmaß einer sekundärvenösen Flussveränderung ziehen. Die Ergebnisse der qualitativen Graduierung und der quantitativen Messung müssen sich somit nicht zwangsläufig widersprechen. Vielmehr kommt zum Ausdruck, dass es Variationen der Gefäße und ihres Kalibers bei Veränderung der Kopfposition gibt und diese visuell sichtbar sein können.

## 4.5 VALIDITÄT / RELIABILITÄT / REPRODUZIERBARKEIT DER METHODE

### 4.5.1 PULSATILITY-BASED SEGMENTATION OF LUMENS

Die Phasenkontrastbildgebung ist eine weit verbreitete und gut etablierte Technik zur Quantifizierung von Flussgeschwindigkeiten. Sie besitzt hohe räumliche und zeitliche Auflösung.[88, 95, 133] Auf ihre hohe Zuverlässigkeit im Vergleich mit anderen Methoden wurde bereits an anderer Stelle eingegangen (siehe Kapitel 1.2.3 Phasenkontrastbildgebung). Ein wichtiger Punkt, weil mögliche Fehlerquelle, ist in diesem Zusammenhang die Methode der ROI-Festlegung. Es wurden mehrere Methoden für eine automatisierte Flussquantifizierung entwickelt, die sich meist allein auf die räumliche Information innerhalb eines einzelnen Bildes stützen.[85] Die in dieser Studie verwendete Methode der Pulsatility-based Segmentation of Lumens (PBS), also der semi-automatischen ROI-Festlegung, nutzt sowohl die räumliche als auch die zeitliche Information mehrerer Bilder eines Herzzyklus. Hier sollen die Gütekriterien für diese Technik diskutiert werden. Deren Genauigkeit wurde bereits durch Alperin et al.[5] anhand von Flussphantomen mit Lumina von 8 bzw. 5 mm Durchmesser bei zwei verschiedenen volumetrischen Flussraten getestet. Die dabei erlangten Ergebnisse wurden mit manuell durchgeführten ROI-Festlegungen von zwei Untersuchern unterschiedlichen Erfahrungsniveaus verglichen. Die Genauigkeit der PBS-Messungen von Lumenfläche und intraluminalen Fluss wurde dabei für das 8-mm-Lumen im Vergleich zu beiden manuellen Messungen signifikant verbessert. Für beide Test-Flussgeschwindigkeiten wurde der Messfehler der Lumenfläche von 25 - 30% (unerfahrener Untersucher) bzw. 18% (erfahrener Untersucher) auf 2,9 - 4,8% (PBS) reduziert. Es wurde eine vier- bis sechsfache Reduktion des Messfehlers der Lumengröße und ca. dreifache Reduktion des Messfehlers der Flussrate erreicht. Die Ergebnisse für das 5-mm-Lumen waren ähnlich, allerdings überschätzte die PBS-Methode hier Lumenfläche und Durchmesser, wobei die Messfehler ähnlich groß waren wie die des unerfahrenen Untersuchers (28%) und größer als die des erfahrenen Untersuchers (13%). Erklärt wurde das mit einem größeren Partial-Volume-Effekt bei kleinen Gefäßen.[5]

Die Reproduzierbarkeit wurde zudem mit 15 menschlichen Datensätzen für arterielle, venöse und CSF-Flüsse überprüft, die von fünf Untersuchern jeweils manuell und mit Hilfe der PBS-Methode ausgewertet wurden. Dabei konnten durch die Semiautomatisierung unabhängig vom Erfahrungsniveau des Untersuchers die Variabilität der Messwerte für Lumenfläche und Flussrate signifikant reduziert werden (für die Flussrate wurde die Variabilität durchschnittlich um den Faktor 4,7 reduziert). Außerdem konnte durch die weitgehende Automatisierung der Zeitaufwand für eine ROI-Festlegung stark reduziert werden.[5]

Eine weitere Studie zur PBS-Methode wurde von Koerte et al. [85] veröffentlicht. Sie evaluiert die Intra- und Interobserver-Reliabilität, indem Blut- und CSF-Flüsse der oberen zervikalen Region von insgesamt 11 Probanden, gemessen an zwei verschiedenen Untersuchungszentren mit MR-Geräten unterschiedlicher Hersteller, von sechs Untersuchern in randomisierter Reihenfolge insgesamt dreimal analysiert wurden (=33 Datensätze pro Untersucher). Die sechs Untersucher hatten unterschiedliche Trainingslevel im Gebrauch der Software. Drei hatten mehr als 18 Monate Erfahrung und hatten über 150 Datensätze ausgewertet, drei hatten zuvor noch keinerlei Erfahrungen gesammelt und wurden nur anhand von 10 Datensätzen eingewiesen. Alle Binnenklassenkorrelationskoeffizienten (intra class correlation coefficient) und Zwischenklassenkorrelationskoeffizienten (inter class correlation coefficient) der volumetrischen Flussraten zeigten sehr gute Werte von 0,997 oder darüber. Zwar zeigte sich eine größere Variabilität der Messwerte, die von den unerfahrenen Untersuchern stammten. Dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant, was einen vernachlässigbar kleinen Einfluss der Erfahrung des Untersuchers nahelegt.[85]

Beide Studien unterstützen in hohem Maße die Verlässlichkeit der PBS-Methode, zumindest für die in der vorliegenden Arbeit genutzten Messungen der großen Gefäße, wobei der Untersucher auf vier Jahre Erfahrung mit der MRICP-Software zurückgreifen kann und somit auch kleinere Unregelmäßigkeiten im Hinblick auf das Erfahrungsniveau keinen Einfluss auf die Messungen gehabt haben dürften. Die Nutzbarmachung nicht nur der räumlichen, sondern auch der zeitlichen Information der erhobenen Daten erhöht den Informationsgehalt und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis für den Abgrenzungsprozess der Gefäßlumina. Das macht die PBS-Methode zu einer deutlich robusteren Methode als vergleichbare automatisierte Segmentationsverfahren.[5, 85] Daher kann sie als ausreichend genau für die Messung der großen Gefäße des Kopf-Hals-Bereichs erachtet werden und für die Datenermittlung in dieser Studie als geeignet betrachtet werden.

#### 4.5.2 WINKELMESSUNGEN

Die Testgütekriterien Reliabilität, Validität und Reproduzierbarkeit der angewendeten Verfahren zur Ausmessung der HWS-Winkel können aufgrund der teils schon aufgeführten Datengrundlage grundsätzlich als hinreichend und zweckmäßig für die vorliegende Arbeit beurteilt werden.

Shoda et al.[155] verglichen drei Techniken der occipito-zervikalen Winkelmessung: die Bestimmung des Winkels zwischen der Tangente an die untere Endplatte von C2 einerseits und jeweils einer der drei folgenden Linien: (i) der Chamberlaine-Linie: Verbindungslinie zwischen posterosuperiorem Begrenzungspunkt des harten Gaumens und Opisthion, also dem dorsalen Mittelpunkt des Foramen magnum; (ii) der McRae-Linie: Verbindungslinie zwischen Basion, also dem vorderen Mittelpunkt des Foramen magnum, und Opisthion; (iii) McGregor-Linie. Die McGregor-Linie wird aus der Verbindungslinie zwischen posterosuperiorem Begrenzungspunkt des harten Gaumens und dem kaudalsten Punkt des Os occipitale in der Mittellinie gebildet. Dazu wurden 30 Röntgenbilder evaluiert, indem unter Verwendung des exakt gleichen Materials jeweils alle drei Techniken der Winkelmessung angewandt wurden. Zusätzlich wurden alle Röntgenaufnahmen wiederholt ausgewertet. Für sämtliche Daten wurden sowohl die Binnenklassenkorrelationskoeffizienten und Zwischenklassenkorrelationskoeffizienten als auch die durchschnittlichen Intra- und Interobserver-Varianzen berechnet. Dabei wurden Intraobserver-Varianzen von 2,0° (Spannbreite von 0° - 15°) für die Chamberlain-Linie, 4,7° (zwischen 0° und 28°) für die McRae-Linie und 1,5° (zwischen 0° und 9°) für die McGregor-Linie berechnet. Die entsprechenden Binnenklassenkorrelationskoeffizienten betrugen jeweils 0,956 (Chamberlain), 0,835 (McRae) und 0,975 (McGregor). Die Interobserver-Varianzen wurden

über eine Kalkulation der Standardabweichungen für jede der 30 Gruppen von fünf Messungen mit nachfolgender Mittelung dieser Werte berechnet. Sie bezifferten sich auf 2,3° (zwischen 0,4° und 6,4°; Chamberlain), 5,0° (zwischen 1,8° und 11,9°; McRae) und 1,4° (zwischen 0° und 4,5°; McGregor) bei zugehörigen Zwischenklassenkorrelationskoeffizienten von 0,939 (Chamberlain), 0,802 (McRae) und 0,972 (McGregor). Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass die Verwendung der McGregor-Linie bei allgemein guten Korrelationen die größte Reliabilität und Reproduzierbarkeit mit sich bringt und deshalb als Standardmethode verwendet werden sollte. Die Variabilität der occipitozervikalen Winkel bei den gesunden Probanden wurde als normale Bandbreite apathologischer Zustände verstanden. Einschränkung wurde darauf hingewiesen, dass insbesondere für pathologische Bedingungen wie rheumatoide Arthritis größere Studiengruppen benötigt würden.[155] Auch in der vorliegenden Studie wurde ein gesundes Probandenkollektiv untersucht. Aus diesem Grund wurde die McGregor-Linie als geeignetste Bezugslinie an der Schädelbasis erachtet und verwendet.

Für die untere Halswirbelsäule ist in großen Teilen der Literatur die Ausmessung des Cobb-Winkels die Methode der Wahl. Für sie wurden gute bis hohe Korrelationskoeffizienten für Inter- und Intraobserver-Reliabilität, allerdings mit relativ hohen Standardmessfehlern (zwischen 4,5° und 10°) beschrieben, zumindest für die 4-Linien-Cobb-Methode.[65, 66] Harrison et al. fanden in ihrer Studie zum Vergleich gängiger Winkel-Messtechniken die in Tabelle 29 (modifiziert aus [65]) aufgeführten Ergebnisse. Hierfür wurden von drei Untersuchern jeweils mehrere Punkte auf insgesamt 30 seitlichen zervikalen Röntgenbildern erfasst: alle anterior-inferioren, posterior-superioren und posterior-inferioren Ecken der Wirbelkörper C2 - T1, der vordere Bogen des Atlas, das posteriore Tuberculum des Atlas, die posteriore Massa lateralis von C1 und weitere. Die Röntgenbilder entstammten der vorhandenen klinischen Datenbank und hatten als alleiniges Einschlusskriterium, dass alle knöchernen Landmarken klar und ohne störende Artefakte sichtbar waren. Sie wurden den Untersuchern, die jeweils zwei, fünfzehn und zwanzig Jahre Berufserfahrung hatten und von denen einer zusätzlich Ingenieur war, in zufälliger Reihenfolge und je zweimal im Abstand von einer Woche vorgelegt.[65] Die Ergebnisse legen für die vorliegende Studie nahe, dass beide Methoden grundsätzlich über eine ausreichende Verlässlichkeit und Reproduzierbarkeit für den Bedarf dieser Studie verfügen. Das kann trotz der besseren Korrelationskoeffizienten bei sehr guten Werten für den Standardmessfehler zwischen 1,2° und 1,8° [65, 78, 168] für die posteriore Tangente angenommen werden. In der Studie von Harrison und auch in der vorliegenden Arbeit wurde nicht die 4-Linie-Cobb-Methode, sondern die 2-Linien-Cobb-Methode verwendet, bei der keine Senkrechten über die Tangenten gefällt werden müssen. Dadurch entfällt eine Fehlerquelle.[65]

**Tabelle 29: Zusammenfassung der für vorliegende Arbeit relevanten Ergebnisse von Harrison et al. zum Vergleich gängiger Winkel-Messtechniken im Bereich der HWS (modifiziert aus [65])**

Measure	Mean of 180 Observations	Standard Deviation of Observation	Estimated Interclass Correlation Coefficient	95% Confidence Interval of Interclass Correlation Coefficient	Estimated Intraclass Correlation Coefficient	95% Confidence Interval of Intraclass Correlation Coefficient
<b>C1 - Horizontal</b>	-24,25	6,11	0,96	0,94 - 0,98	0,99	0,98 - 0,99
<b>Cobb C2 - C7</b>	-17,20	14,69	0,92	0,87 - 0,96	0,95	0,92 - 0,98
<b>Posterior Tangent C2 - C7</b>	-25,77	13,40	0,94	0,90 - 0,97	0,97	0,95 - 0,99

## 4.6 LIMITATIONEN DER STUDIE

Wie alle klinisch-experimentellen Studien weist auch die vorliegende Arbeit Limitationen auf. Auf diese wird im Folgenden eingegangen.

An erster Stelle ist die limitierte Größe des Probandenkollektivs von 24 letztendlich eingeschlossenen Testpersonen zu nennen. Das Probandenkollektiv setzt sich größtenteils aus Freunden, Bekannten und Kollegen der Untersucher zusammen, wodurch es zu einer Präselektion des Probandenguts hinsichtlich sozioökonomischer Faktoren kommen kann. Allerdings sollten letztere bei der Untersuchung physiologischer Gesetzmäßigkeiten der Blutgefäßregulation nur eine untergeordnete Rolle spielen. Da es sich um eine Gruppe junger und gesunder Menschen handelt, scheint das Kollektiv gut zur Erforschung der menschlichen Physiologie geeignet, da sich allenfalls geringe alters- und krankheitsbedingte Anomalien entwickelt haben.

Ein kleines Kollektiv führt grundsätzlich leichter zu einer verstärkten Beeinflussbarkeit der Statistik durch sogenannte Ausreißer und wird stärker durch zufällig verteilte Werte belastet als ein größeres Kollektiv [139]. Das kleine Kollektiv führt zu einer eingeschränkten Übertragbarkeit von Ergebnissen auf die Grundgesamtheit und zu einer erhöhten Anfälligkeit für allgemein-statistische Fallstricke. Stabile Aussagen lassen sich daher nur über starke Zusammenhänge treffen. Leichte Tendenzen, die in der Verteilung von Messwerten erkennbar sind, sind möglicherweise nur unzureichend gestützt.

Weiterhin kann eventuell angemerkt werden, dass sämtliche Daten nur durch einen Observer begutachtet wurden. Im Rahmen der Auswertung der Phasenkontrast-Daten spielt das allerdings aufgrund der erwiesenen günstigen Interobservervariabilität allenfalls eine geringe Rolle.[85] Für die Ausmessung der HWS-Winkel stellt es eine mögliche, wenn auch relativ kleine Fehlerquelle dar. Eventuelle Fehlerquellen für die Messungen der HWS-Winkel in der vorliegenden Studie wurden so weit wie möglich minimiert. Schon bei der Bilderzeugung im Rahmen der MR-Messungen wurde auf eine gute Qualität der anatomischen Darstellung der Halswirbelsäule geachtet. Der Observer wurde gut in die Techniken der Winkelmessung eingewiesen.

Auch von methodischer Seite gibt es Limitationen für die vorliegende Arbeit. Einer Einschränkung der Studie entsteht durch die relative Enge der für die Bilderzeugung notwendigen Gradientenspulen an Kopf und Hals. Um eine möglichst gute Datenakquisition zu gewährleisten, sind diese so konzipiert, dass sie möglichst eng um das zu untersuchende Körperteil liegen. Das hatte zur Folge, dass der Grad der Flexion und Extension in vielen Fällen durch die Enge der Spulen beschränkt wurde. Daher wurden die maximalen Werte für Inklinaton und Reklination eventuell nicht immer erreicht. Abhängig von der jeweiligen Kopf- und Körpergröße konnten kleine Probanden ihre HWS proportional stärker neigen als große Probanden. Dadurch war auch eine vollständige Standardisierung der Inklinations- bzw. Reklinationsausmaße nicht möglich.

Ein möglicher Einflussfaktor auf den Blutfluss, der in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde, war eine mögliche Lateraldeviation der Halswirbelsäule weg von der Mittel- bzw. Normalposition. Bei der Positionierung wurde auf eine möglichst geringe Lateraldeviation geachtet, kleinere Abweichungen konnten aber nicht vollständig vermieden werden. Eine eventuelle residuale seitliche Abweichung wurde nicht ähnlich der Inklinaton und Reklination quantifiziert. Dass es sich bei den angewandten Methoden um Übertragungen vom Summationsverfahren des konventionellen Röntgen auf das Schnittbildverfahren der Magnetresonanztomographie handelt, könnte ebenfalls eine Fehlerquelle darstellen, da es dafür keine Studiengrundlage gibt.

Eine weitere Limitation ist das Fehlen einer Adjustierung auf multiples Testen. Nach Bender et. al. begrenzt das Signifikanzniveau  $\alpha$  (häufig, wie auch in dieser Studie,  $\alpha=0,05$ ) die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art, also fälschlicherweise die Nullhypothese abzulehnen, obwohl diese eigentlich zutrifft.[19] Diese Fehlerwahrscheinlichkeit steigt mit der Anzahl der durchgeführten Tests. Bereits bei 20 durchgeführten Tests für dieselbe Stichprobe mit dem gegebenen Signifikanzniveau von 0,05 ist rein statistisch bereits ein p-Wert zufällig falsch positiv, das heißt  $\leq 0,05$ . Nach der Bonferroni-Methode müssten bei k Tests zum Niveau  $\alpha$  die einzelnen Tests zum multiplen Signifikanzniveau von  $\frac{\alpha}{k}$  durchgeführt werden, um die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit, möglichst gering zu halten. Bezogen auf die Anzahl der in dieser Studie durchgeführten Tests müsste das Signifikanzniveau also auf ca. 0,00022 reduziert werden. Für derartig niedrige Signifikanzniveaus wäre die Power der Studie zu gering.[19] Es muss also darauf hingewiesen werden, dass sich unter den signifikanten Ergebnissen auch falsch positive Fälle befinden könnten.

Eine weitere Einschränkung war, dass die durch die MRICP-Software erfassbaren (im Liegen) sekundären und zum VVS gehörigen kleineren Venen (s.o.) nicht mit ausreichender Genauigkeit gemessen werden konnten. Gründe dafür liegen in deren ausgeprägter interindividueller Variabilität hinsichtlich Größe, visueller Abgrenzbarkeit, Flussvolumen und -geschwindigkeit. Daher wurde wegen der nicht gewährleisteten Normalverteilung, der Ausreißerempfindlichkeit und der technisch eingeschränkten Erfassbarkeit auf eine statistische Auswertung dieser Messwerte verzichtet. Der Fokus lag somit bei den gut erfassbaren und bei nahezu jedem Probanden vorhandenen Gefäßen, nämlich den vier Arterien und den beiden Jugularvenen. Dies wurde unter der Prämisse der Monroe-Kellie-Doktrin [18, 53, 128] getan (siehe oben). Die Differenz zwischen erfasstem jugularvenösem Abstrom und dem TCBF ist danach dem sekundären venösen System zuzuordnen.

Zu guter Letzt ergibt sich aus der Auslegung dieser Arbeit zu einem (vor allem bezogen auf den venösen Schenkel) in der Forschung lange Zeit unzureichend behandelten Thema eine relativ schmale Grundlage an Literatur, auf der eine umfassende argumentative Herangehensweise und Interpretation aufbauen könnte. Viele Bestandteile, Regulationsmechanismen und Zusammenhänge des zerebrozervikalen Gefäßsystems sind äußerst komplex und nach wie vor nur zu einem kleinen Teil verstanden. Deshalb kann nicht jedes gefundene Ergebnis mit einem exakten Erklärungsansatz untermauert oder anhand eines in der Wissenschaftswelt vollständig etablierten Modells diskutiert werden. Die Kernaussage der vorliegenden Arbeit ist, dass die Kopfposition die Verteilung des venösen Blutflusses im Bereich des kraniozervikalen Übergangs beeinflusst. Die physiologischen Grundlagen sind jedoch unklar und Gründe dafür bedürfen weiterer Untersuchungen. Die gefundenen und spannenden Nebenerkenntnisse können möglicherweise ebenfalls die Grundlage weiterer Projekte bilden.



## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Erforschung der zerebralen Hämodynamik und ihrer Regulationsmechanismen ist für eine ganze Reihe von Erkrankungen von Bedeutung. Beispiele für Erkrankungen, bei denen es zu einer Alteration des normalen Gefüges der Blutversorgung kommt, sind der Schlaganfall, Formen der Demenz wie Alzheimer-Demenz oder vaskuläre Demenz, das Schädel-Hirn-Trauma, die Migräne, die multiple Sklerose und weitere Pathologien. Gemein ist diesen Krankheitsbildern, dass sie sehr häufig und von großer klinischer Bedeutung sind. Zudem verursachen sie jedes Jahr enorme Belastungen für das Gesundheitssystem.

Vor allem der venöse Schenkel der zerebralen Hämodynamik ist noch weitgehend unverstanden, obwohl er in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus der Forschung gelangt ist. Es handelt sich um eine komplexe dreidimensionale und oftmals asymmetrische Struktur mit einer großen anatomischen inter- und intraindividuellen Variabilität. Mittlerweile wird das venöse System für einen entscheidenden Faktor einer normalen Hirnfunktion gehalten und scheint auch bei diversen Erkrankungen primäre oder sekundäre Abweichungen von der Norm aufzuweisen. In Anlehnung an vorhergehende Studien zu Alterationen des venösen Abstroms bei der multiplen Sklerose, der Migräne und dem Schädel-Hirn-Trauma wurde die vorliegende Studie durchgeführt. Ziel war es dabei, einen Beitrag zum besserem Verständnis der zerebrozervikalen Hämodynamik zu leisten und die mögliche Beeinflussung des zerebralvenösen Abstroms durch die Angulation der Halswirbelsäule zu untersuchen.

Hierzu wurden magnetresonanztomographische Messungen an einem Kollektiv von 24 jungen gesunden Erwachsenen im Alter zwischen 23 und 32 Jahren durchgeführt (je 12 Männern und 12 Frauen, mittleres Alter  $26 \pm 2,4$  Jahre). Es erfolgten bei jedem Probanden Messungen in drei verschiedenen Kopf-Hals-Positionen: Normalposition, Inklinaton und Reklination. Die Reihenfolge der Messpositionen war dabei zufällig gewählt. Die jeweilige Neigung der HWS wurde dabei anhand einer sagittalen 2D FLASH-Sequenz, welche die Halswirbelsäule abbildete, quantifiziert und mit den Daten von Messungen aus der klinischen Routine verglichen. Auf Höhe der oberen HWS wurden zudem in jeder Messposition Phasenkontrastmessungen durchgeführt, die den Fluss durch die großen Arterien und Venen erfassten. Es wurde untersucht, ob sich Flussunterschiede zwischen den verschiedenen Positionen ergeben, und ob diese einen (linearen) Zusammenhang aufweisen. Die venösen Gefäße der oberen zervikalen Region wurden außerdem in einer MR-Venographie dargestellt und auf visuell erkennbare Unterschiede zwischen den Kopfpositionen hin untersucht.

Der Vergleich der HWS-Winkel von Probandenkollektiv und klinischen Messungen ergab eine ausgeprägte Schwankungsbreite an Normalpositionen bei den Patienten. Deren Winkelwerte in Normalposition überschritten sich teils ausgeprägt mit den Werten für Inklinaton und Reklination der Probanden. Das impliziert eine große Bedeutung von gefundenen positionsbedingten Flussverschiebungen für die klinische Routine.

Die in Normalposition gemessenen Flusswerte der großen Halsgefäße decken sich größtenteils sehr gut mit den mittels anderer Methoden bestimmten Messwerten anderer Autoren. Die durchgeführten Phasenkontrastmessungen liefern also gute und valide Flusswerte. Ein Vergleich der gemessenen Flusswerte in den drei verschiedenen Kopfpositionen ergab im Bereich des venösen Abstroms signifikante Flussunterschiede zwischen Inklinaton / Reklination einerseits und Normalposition andererseits. Das betraf v.a. den totalen jugularvenösen Abstrom und die rechte dominante Jugularvene. Der totale jugularvenöse Abstrom ist im Mittel in Inklinaton um 50 ml/min kleiner als in Normalposition, was eine achtprozentige Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in Normalposition (606 ml/min) bedeutet. Entsprechend sind in Inklinaton auch der RIJV flow und der

Fluss der dominanten Vene im Mittel um 55 ml/min bzw. 57 ml/min kleiner als die Ausgangswerte der Normalposition (443 ml/min bzw. 469 ml/min; beides Verschiebungen von 12%). Der totale jugularvenöse Abstrom, RIJV flow und der Fluss durch die dominante Jugularvene ( $p = 0,01$ ) sind bei oben genannten Werten für die Normalposition verglichen mit der Reklination signifikant um jeweils 59 ml/min, 34 ml/min und 50 ml/min kleiner, was einer Veränderung von 10%, 8% bzw. 11% entspricht. Die Flussunterschiede waren in Summe nicht sehr groß, konnten aber bei einzelnen Probanden große Ausmaße erreichen und in beide Richtungen ausschlagen. In Übereinstimmung damit fand sich bei der Untersuchung der Abhängigkeit zwischen Winkel und Flussänderung kein starker (linearer) Zusammenhang. Eine Ausnahme stellt die Beziehung zwischen den vertebralarteriellen Flusswerten und den Winkeln der oberen HWS dar. Hier fand sich ein mittelgradig ausgeprägter Zusammenhang im Sinne einer Beeinflussung der Flusswerte durch die Position der oberen Halswirbelsäule.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass es positionsabhängige Veränderungen des zerebralvenösen Abstroms gibt. Eine mögliche klinische Bedeutung ist denkbar. Es lassen sich aber noch keine Kausalitäten herleiten oder stabile Gesetzmäßigkeiten im Sinne einer Geradengleichung o.ä. nachweisen. Hier könnten weiterführende Studien anknüpfen. Für oben genannte Studien, welche bei verschiedenen Krankheitsbildern Verschiebungen der zerebralvenösen Drainage weg von den Jugularvenen hin zu den kleinen sekundären Venen fanden, müssen keine Einschränkung der Aussagekraft resümiert werden. Für einzelne Patienten darf mittels derartiger Messungen jedoch nach unseren Erkenntnissen keine Testentscheidung getroffen werden, weil die interindividuellen Schwankungen dafür zu groß sind. Diagnosen wie o.g. mittlerweile fallengelassene CCSVI dürften somit für den Einzelnen nicht gestellt werden. Die Kernaussage der vorliegenden Arbeit ist, dass die Kopfposition den venösen Blutfluss im Bereich des zervikozerebralen Übergangs beeinflusst. Die Gründe dafür bedürfen weiterer Forschung. Die gefundenen und spannenden Nebenerkenntnisse v.a. bezüglich der Vertebralarterien sollten ebenfalls in weiteren Projekten evaluiert werden.

## 6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

**Tabelle 30: Abkürzungsverzeichnis (Fortsetzung auf den folgenden Seiten)**

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACC	Anterior Condylar Confluent
ant.	anterior
BWS	Brustwirbelsäule
CBF	Cerebral Blood Flow
CC	Cross Correlation
CGRP	Calcitonin-Gene-Related Peptide
CPP	Cerebral Perfusion Pressure
Cs	Confluens sinuum
CSF	Cerebrospinal Fluid, Liquor cerebrospinalis
CSP	Confluens Sinuum Pressure
CT	Computertomographie
CVOF	Cerebral Venous Outflow
CVP	Central Venous Pressure
CVR	Cerebrovascular Resistance
Cx	x-ter Zervikalwirbel
DCV	Deep Cervical Vein
EDHF	Endothelin Derived Hyperpolarizing Factor
EKG	Elektrokardiogramm
EVVP	External Vertebral Venous Plexus
FLASH	Fast Low Angle Shot
FOV	Field Of View
GRE	Gradientenecho
HF	Hochfrequenz
HWS	Halswirbelsäule
i	Inklination
ICP	Intracranial Pressure
inf.	inferior
int.	interna
Ips	Inferior Petrosal Sinus
IVVP	Internal Vertebral Venous Plexus
kHz	Kilohertz
LICA	Left Internal Carotid Artery
LIJV	Left Internal Jugular Vein
LVA	Left Vertebral Artery
M.	Musculus
MAP	Mean Arterial Pressure
MHz	Megahertz
min	Minute
MIP	Maximum Intensity Projection

ml	Milliliter
mm	Millimeter
Mm.	Musculi
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Imaging
MRA	Magnetic Resonance Angiography
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRICP	MR Intracranial Pressure, mittels MR-Technik gemessener intrakranieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
MRV	Magnetic Resonance Venography
ms	Millisekunden
n	Normalposition
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Occ	Occipitum
PAT	Parallele Akquisitionstechnik
PCA	Phase Contrast Angiography
PD	Protonendichte
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
post.	posterior
Proc.	Processus
Procc.	Processus (Plural)
PBS	Pulsatility Based Segmentation of Lumens
r	Reklination
rCBF	regional Cerebral Blood Flow
RF	Radiofrequenz
RICA	Right Internal Carotid Artery
RIJV	Right Internal Jugular Vein
ROI	Region Of Interest
ROM	Range Of Movement
RVA	Right Vertebral Artery
Sc	Cavernous Sinus
SNR	Signal-to-Noise-Ratio
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie)
Sps	Superior Petrosal Sinus
Sr	Sinus rectus
Ssi	Inferior Sagittal Sinus
Sss	Superior Sagittal Sinus
sup.	superior
SVF	Secondary Venous Flow
T	Tesla
tCBF	total Cerebral Blood Flow
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
tJV	total Jugular volume
TOF	Time of Flight
TR	Repetitionszeit

Ts	Transverse Sinus
tVO	total Venous Outflow
UMVOF	Unmeasured Venous Outflow
V.	Vena
Vai	Vena anastomotica inferior (Labbe)
Vas	Vena anastomotica superior (Trolard)
Vb	Vena basalis (Rosenthal)
Vcm	Vena cerebri magna (Galen)
Vcms	Vena cerebri media superficialis (Sylvii)
VENC	Encoding velocity
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
Vji	Vena jugularis interna
VV	Vertebral Vein
Vv.	Venae
VVS	Vertebralvenöses System

## 7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Spin, magnetisches Dipolmoment $m$ und Präzession eines Protons im Magnetfeld $B_0$ (aus [179]).....	14
Abbildung 2: a) Parallele und antiparallele Ausrichtung der präzedierenden Dipolmomente im Magnetfeld $B_0$ b) Magnetischer Summenvektor $M_z$ (aus [96]) .....	14
Abbildung 3: a) Ausgangszustand b) Reduktion der Longitudinalmagnetisierung durch den HF-Impuls c) Synchronisierung, Transversalmagnetisierung $M_{xy}$ (aus [96]) .....	15
Abbildung 4: a) Schematische Darstellung der T1-Relaxation b) Schematische Darstellung der T2-Relaxation und T2*-Relaxation (aus[96]) .....	16
Abbildung 5: a) schematischer Sequenzaufbau (DAQ: Data Akquisition); b) Echoerzeugung (aus Markl M. and Leupold J., <i>Gradient echo imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging</i> , 2012. 35(6): p. 1274-1289 [98], mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, © 2012 Wiley Periodicals, Inc.) .....	19
Abbildung 6: Ausbildung eines steady state bei Basic GRE Imaging mit $TR \gg T_2$ (aus Markl M. and Leupold J., <i>Gradient echo imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging</i> , 2012. 35(6): p. 1274-1289 [98], mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, © 2012 Wiley Periodicals, Inc.) .....	21
Abbildung 7: Methoden des Fast GRE Imaging (aus Hargreaves B.A., <i>Rapid gradient-echo imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging</i> , 2012. 36(6): p. 1300-1313 [64], mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons, © 2012 Wiley-Liss, Inc.) .....	22
Abbildung 8: Wirkung zweier entgegengesetzter Gradientenpulse auf fließende und stationäre Spins (aus Laub G., Gaa J., and Drobnitzky M. (1998) <i>Techniken der Magnetresonanztomographie. electromedica</i> 66, 62-70 [91], mit freundlicher Genehmigung der Siemens Healthcare GmbH) .....	23
Abbildung 9: Prinzip der Phasenkontrastangiographie am Beispiel der Herzbildgebung: Subtraktion zweier Datensätze mit unterschiedlicher Flusssensitivierung mit zugehörigen Beispielbildern (transversaler Thoraxschnitt) (aus Laub G., Gaa J., and Drobnitzky M. (1998) <i>Techniken der Magnetresonanztomographie. electromedica</i> 66, 62-70 [91] und Hendrix A., <i>Magnete, Fluss und Artefakte, in Grundlagen, Techniken und Anwendungen der Magnetresonanztomographie. 2004, Siemens AG, Medical Solutions: Erlangen. p. 162 [70], jeweils mit freundlicher Genehmigung der Siemens Healthcare GmbH) .....</i>	23
Abbildung 10: a) Phasenkontrastmessung von arteriellem (hier positive Flussrichtung) und venösem Blut (hier negative Flussrichtung) mit Phasenkodierung entlang der Z-Achse, Schnittebene axial, senkrecht zur Flussrichtung in den abgebildeten Gefäßen auf Höhe der Vertebralisschleife. b) gleiche Konstellation mit Darstellung von phase aliasing (schwarz) in beiden Aa. carotides internae (aus: Rapp P. <i>Nicht-invasive Messung des intrakraniellen Drucks</i>	

<i>mit Magnetresonanztomographie: ein neuer Outcomeparameter für extrem Frühgeborene? [Dissertation] 2012, Institut für klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München [133]</i> .....	25
Abbildung 11: oben: Phasenverschiebung kleiner $\pm 180^\circ$ ; unten: Phasenumschlag bei Phasenverschiebung von $+270^\circ$ (aus Hendrix A., <i>Magnete, Fluss und Artefakte, in Grundlagen, Techniken und Anwendungen der Magnetresonanztomographie. 2004, Siemens AG, Medical Solutions: Erlangen. p. 162 [70], mit freundlicher Genehmigung der Siemens Healthcare GmbH</i> ).....	25
Abbildung 12: Beispiel eines Pulsationsartefaktes der Aa. carotides (aus: Rapp P. Nicht-invasive Messung des intrakraniellen Drucks mit Magnetresonanztomographie: ein neuer Outcomeparameter für extrem Frühgeborene? [Dissertation] 2012, Institut für klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München [133] .....	27
Abbildung 13: a) Prinzip der TOF-Technik (aus Laub G., Gaa J., and Drobnitzky M. (1998) <i>Techniken der Magnetresonanztomographie. electromedica 66, 62-70 [91], mit freundlicher Genehmigung der Siemens Healthcare GmbH</i> ) b) Prinzip der Vorsättigung zur Darstellung der Flussrichtung, hier zur Ausblendung der Vene (aus Hendrix A., <i>Magnete, Fluss und Artefakte, in Grundlagen, Techniken und Anwendungen der Magnetresonanztomographie. 2004, Siemens AG, Medical Solutions: Erlangen. p. 162 [70], mit freundlicher Genehmigung der Siemens Healthcare GmbH</i> ).....	28
Abbildung 14: Schnittebene der Phasenkontrastmessungen als grüne Linie im TOF-Gefäßscout (a) und in der FLASH-Sequenz. Die Bilder stammen nicht vom gleichen Probanden. ....	39
Abbildung 15 a: Geschwindigkeitskurve eines Referenzpunktes im Bereich des oberen zervikalen Rückenmarkskanals auf Höhe C2; b: Histogramm der Anzahl der detektierten Pixel bezogen auf den CC-Schwellenwert (aus Alperin N. and Lee S.H., <i>PUBS: pulsatility-based segmentation of lumens conducting non-steady flow. Magnetic Resonance in Medicine, 2003. 49(5): p. 934-944 [5], mit freundlicher Genehmigung von John Wiley an Sons, © 2003 Wiley-Liss, Inc.</i> ) .....	41
Abbildung 16: Beispiel für einen MRICP-Report (Oben: allgemeine Daten und Sequenzparameter; Mitte: Flusswerte und Diagramme; Unten links: Phasenkontrastbild mit Markierung von A. carotis interna, A. vertebralis und V. jugularis interna beidseits; Unten rechts: Phasenkontrastbild des Spinalkanals; Dieser Proband weist keine detektierbaren sekundären Venen auf).....	42
Abbildung 17: Beispiel für einen TCBF-Report (Oben: allgemeine Daten und Sequenzparameter; Mitte: Flusswerte und Diagramme; Unten: Phasenkontrastbild mit Markierung der Aa. carotides internae und Aa. vertebrales) .....	43
Abbildung 18: Cobb-Winkel (2-Linien-Technik) C2 - C7 in Reklination .....	45
Abbildung 19: Winkel zwischen posteriore Tangenten nach Harrison, C2 - C7 in Reklination .....	45
Abbildung 20: Winkel zwischen McGregor-Linie und posteriorer Tangente C2 in Inklinatation .....	46
Abbildung 21: Winkel zwischen oberer Tangente der Atlasbögen und posteriorer Tangente C2 in Inklinatation .....	46
Abbildung 22: Boxplot Cobb-Winkel nach Kopfpositionen .....	49
Abbildung 23: Boxplot posteriore Tangente nach Kopfpositionen .....	49
Abbildung 24: Boxplot Winkel C1 - C2 nach Kopfpositionen .....	49
Abbildung 25: Boxplot Winkel McGregor-Linie - C2 nach Kopfpositionen .....	49
Abbildung 26: Boxplot Patientenalter .....	50
Abbildung 27: Boxplot "Normalposition" der Patienten .....	50
Abbildung 28: Boxplot TCBF nach Kopfpositionen .....	51
Abbildung 29: Boxplot LICA flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen .....	51
Abbildung 30: Boxplot RICA flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen .....	51
Abbildung 31: Boxplot LVA flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen .....	51
Abbildung 32: Boxplot RVA flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen .....	51
Abbildung 33 : Boxplot LIJV flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen .....	52
Abbildung 34: Boxplot RIJV flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen .....	52
Abbildung 35: Boxplot dominant flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen .....	52
Abbildung 36: Boxplot nondominant flow (absolute Werte) nach Kopfpositionen .....	52
Abbildung 37: Boxplot des totalen jugularvenösen Flusses (absolute Werte) nach Kopfpositionen .....	53
Abbildung 38: Boxplot LICA in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen.....	53
Abbildung 39: Boxplot RICA in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen .....	53

Abbildung 40: Boxplot LVA in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen .....	54
Abbildung 41: Boxplot RVA in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen .....	54
Abbildung 42: Boxplot LIJV in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen .....	55
Abbildung 43: Boxplot RIJV in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen .....	55
Abbildung 44: Boxplot der dominanten Jugularvene in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen .....	55
Abbildung 45: Boxplot der nicht-dominanten Jugularvene in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen .....	55
Abbildung 46: Boxplot des totalen jugularvenösen Flusses in Prozent von TCBF nach Kopfpositionen.....	55
Abbildung 47: Differenzen der einzelnen Gefäßflüsse zwischen den Kopfpositionen (ohne Beträge; Absolutwerte); Kreise: Mittelwerte, Balken: $\pm 2$ Standardabweichungen.....	56
Abbildung 48: Differenzen der einzelnen Gefäßflüsse zwischen den Kopfpositionen (ohne Beträge; relative Werte) ); Kreise: Mittelwerte, Balken: $\pm 2$ Standardabweichungen .....	57
Abbildung 49: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklinatation und Normalposition.....	60
Abbildung 50: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklinatation und Normalposition.....	60
Abbildung 51: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklinatation und Normalposition.....	60
Abbildung 52: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklinatation und Normalposition.....	60
Abbildung 53: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklinatation und Normalposition.....	61
Abbildung 54: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklinatation und Normalposition.....	61
Abbildung 55: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Inklinatation und Normalposition.....	61
Abbildung 56: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	62
Abbildung 57: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	62
Abbildung 58: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	63
Abbildung 59: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	63
Abbildung 60: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	63
Abbildung 61: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	63
Abbildung 62: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	63
Abbildung 63: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	63
Abbildung 64: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	64
Abbildung 65: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	64
Abbildung 66: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	64
Abbildung 67: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	64

Abbildung 68: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	64
Abbildung 69: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	64
Abbildung 70: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	65
Abbildung 71: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	65
Abbildung 72: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	65
Abbildung 73: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	65
Abbildung 74: Streudiagramm Gefäßfluss vs. Winkel (für Parameter siehe Achsenbeschriftung; Winkel in Grad) unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition.....	65
Abbildung 75: Streudiagramm Flussänderung vs. Flussänderung, für Parameter siehe Achsenbeschriftung.....	66
Abbildung 76: Streudiagramm Flussänderung vs. Flussänderung, für Parameter siehe Achsenbeschriftung.....	66
Abbildung 77: Streudiagramm Flussänderung vs. Flussänderung, für Parameter siehe Achsenbeschriftung.....	67
Abbildung 78: Streudiagramm Flussänderung vs. Flussänderung, für Parameter siehe Achsenbeschriftung.....	67
Abbildung 79: Starling Resistor; $P_{up}$ (upstream pressure) = $P_i$ (inflow pressure, siehe Text), $P_{dn}$ (downstream pressure) = $P_v$ (venous pressure, siehe Text), (aus Whittaker R.J., Heil M., Jensen O.E., and Waters S.L., A rational derivation of a tube law from shell theory. The Quarterly Journal of Mechanics and Applied Mathematics, 2010. 63(4): p. 465-496. <a href="https://doi.org/10.1093/qjmam/hbq020">https://doi.org/10.1093/qjmam/hbq020</a> [177], translated and reproduced with permission of Oxford University Press on behalf of the QJMAM Trust. OUP and the QJMAM Trust are not responsible or in any way liable for the accuracy or the translation. Max Schick is solely responsible for the translation in this work.) ....	82
Abbildung 80: Modell der benachbarten Starling-Resistoren; für Erklärungen siehe Text (aus Pranevicius M. and Pranevicius O., Cerebral venous steal: blood flow diversion with increased tissue pressure. Neurosurgery, 2002. 51(5): p. 1267-1273; discussion 1273-1264. doi: 10.1097/00006123-200211000-00023 [131], Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the Congress of Neurological Surgeons. All rights reserved. OUP and the Congress of Neurological Surgeons are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. Max Schick is solely responsible for the translation in this publication.) .....	84

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Faktoren, die Vasodilatation bzw. Vasokonstriktion bewirken können (zusammengestellt aus [22, 68])...	6
Tabelle 2: Zusammenfassung der gängigsten Techniken zur CBF-Messung (modifiziert aus [128]) .....	13
Tabelle 3: Effekte verschiedener Bild- und Sequenzparameter auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (aus [176]) .....	18
Tabelle 4: Range Of Motion der Bewegungssegmente der Wirbelsäule; Die Werte sind aus folgenden Quellen zusammengestellt: [7, 21, 62, 160].....	32
Tabelle 5: Hals- und Rückenmuskulatur (jeweils ein- bzw. beidseitige Kontraktion), die bei Bewegung oder Stabilisierung von Kopf und Hals involviert ist; die Angaben der Tabelle sind [148, 150] entnommen) .....	33
Tabelle 6: Auflistung der Messabfolge für jeden Probanden: 1 = n i r, 2 = n r i, 3 = i r n, 4 = i n r, 5 = r n i, 6 = r i n (Fortsetzung auf der folgenden Seite) .....	35
Tabelle 7: Sequenzparameter (Slices, Distancefactor, Matrix, FOV, Voxelgröße) .....	39
Tabelle 8: Sequenzparameter (Schichtdicke, TR, TE, Averages, Flipwinkel, PAT-Factor).....	39
Tabelle 9: Lage- und Dispersionsmaße der gemessenen Winkel; Angaben in Grad .....	48
Tabelle 10: Kenndaten von klinischen Patienten und Studienteilnehmern bzgl. Altersstruktur und Cobb-Winkel in "Normalposition" .....	49
Tabelle 11: Lage- und Dispersionsmaße der Arterien absolut (Fortsetzung auf der folgenden Seite) .....	50



Tabelle 12: Lage- und Dispersionsmaße der Venen absolut .....	52
Tabelle 13: Lage- und Dispersionsmaße der Arterien in Prozent von TCBF .....	53
Tabelle 14: Lage- und Dispersionsmaße der Venen in Prozent von TCBF .....	54
Tabelle 15: Differenzbeträge der Flusswerte für die verschiedenen Kopfpositionen; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MIN: Minimum, MAX: Maximum .....	56
Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse des gemischten Modells: Inklination vs. Normalposition (Fortsetzung auf der folgenden Seite) .....	57
Tabelle 17: Zusammenfassung der Ergebnisse des gemischten Modells: Reklination vs. Normalposition .....	58
Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse des gemischten Modells: Inklination vs. Reklination .....	59
Tabelle 19: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse bei Regressionsanalyse der Gefäße vs. Winkel unter Einbeziehung der Werte von Inklination und Normalposition (Fortsetzung auf der folgenden Seite) .....	59
Tabelle 20: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse bei Regressionsanalyse der Gefäße vs. Winkel unter Einbeziehung der Werte von Reklination und Normalposition (Fortsetzung auf der folgenden Seite) .....	61
Tabelle 21: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalyse (Gefäße untereinander): Normalposition vs. Inklination .....	66
Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressionsanalyse (Gefäße untereinander): Normalposition vs. Reklination .....	66
Tabelle 23: Zusammenfassung der Rangbildungen bei Vergleich der absoluten Wertepaardifferenzen .....	67
Tabelle 24: Gemittelte Differenzen (in Grad, Betrag; Mittelwert mit Standardabweichung) der gemessenen Winkel zwischen den Kopfpositionen .....	70
Tabelle 25: Literaturangaben zum Blutfluss in den Carotiden (Mittelwerte mit Standardabweichungen; modifiziert aus [110]) .....	71
Tabelle 26: Literaturangaben zum Blutfluss in den Vertebralarterien (Mittelwerte mit Standardabweichungen; modifiziert aus [110]) .....	71
Tabelle 27: Literaturangaben zum TCBF (Mittelwerte mit Standardabweichungen; modifiziert aus [110]; Fortsetzung auf der folgenden Seite) .....	72
Tabelle 28: Literaturangaben zum jugularvenösen Fluss (Mittelwerte mit Standardabweichungen; modifiziert aus [110]; Fortsetzung auf der folgenden Seite) .....	73
Tabelle 29: Zusammenfassung der für vorliegende Arbeit relevanten Ergebnisse von Harrison et al. zum Vergleich gängiger Winkel-Messtechniken im Bereich der HWS (modifiziert aus [65]) .....	87
Tabelle 30: Abkürzungsverzeichnis (Fortsetzung auf den folgenden Seiten) .....	92

## 9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adhya S., Johnson G., Herbert J., Jaggi H., Babb J.S., Grossman R.I., and Inglese M., *Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T*. Neuroimage, 2006. **33**(4): p. 1029-1035.
2. Agid R., Shelef I., Scott J.N., and Farb R.I., *Imaging of the intracranial venous system*. Neurologist, 2008. **14**(1): p. 12-22.
3. Al-Omari M. and Rousan L., *Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis*. International Angiology, 2010. **29**(2): p. 115-120.
4. Alperin N., Varadarajulu B., Fisher C., and Lichtor T., *Long-lasting Changes in Blood and CSF Flow Dynamics Following Mild Traumatic Brain Injury*. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med, 2002. **2**(1281).
5. Alperin N. and Lee S.H., *PUBS: pulsatility-based segmentation of lumens conducting non-steady flow*. Magnetic Resonance in Medicine, 2003. **49**(5): p. 934-944.
6. Alperin N.J., Lee S.H., Loth F., Raksin P.B., and Lichtor T., *MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study*. Radiology, 2000. **217**(3): p. 877-885.
7. Antonaci F., Ghirmai S., Bono G., and Nappi G., *Current methods for cervical spine movement evaluation: a review*. Clinical and Experimental Rheumatology, 2000. **18**(2 Suppl 19): p. S45-52.

8. Axel L. and Morton D., *MR flow imaging by velocity-compensated/uncompensated difference images*. Journal of Computer Assisted Tomography, 1987. **11**(1): p. 31-34.
9. Badeer H.S. and Synolakis C.E., *The Bernoulli-Poiseuille Equation*. Physics Teacher, 1989. **27**(8): p. 598-601.
10. Bandorski D. *In vivo Flußquantifizierung mittels MR-Phasenkontrastangiographie an stenotischen humanen Gefäßen*. [Dissertation] 2000, Medizinisches Zentrum für Radiologie, Philipps-Universität Marburg.
11. Baracchini C., Perini P., Calabrese M., Causin F., Rinaldi F., and Gallo P., *No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset*. Annals of Neurology, 2011. **69**(1): p. 90-99.
12. Baracchini C., Valdueza J.M., Del Sette M., Baltgaile G., Bartels E., Bornstein N.M., Klingelhofer J., Molina C., Niederkorn K., Siebler M., Sturzenegger M., Ringelstein B.E., Russell D., and Csiba L., *CCSVI and MS: a statement from the European Society of neurosonology and cerebral hemodynamics*. Journal of Neurology, 2012. **259**(12): p. 2585-2589.
13. Bartolomei I., Salvi F., Galeotti R., Salviato E., Alcanterini M., Menegatti E., Mascalchi M., and Zamboni P., *Hemodynamic patterns of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical course*. International angiology: a journal of the International Union of Angiology, 2010. **29**(2): p. 183-188.
14. Bateman G.A., Smith R.L., and Siddique S.H., *Idiopathic hydrocephalus in children and idiopathic intracranial hypertension in adults: two manifestations of the same pathophysiological process?* Journal of Neurosurgery, 2007. **107**(6 Suppl): p. 439-444.
15. Batson O.V., *The vertebral vein system. Caldwell lecture, 1956*. American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine, 1957. **78**(2): p. 195-212.
16. Bauer R.D., *Vegetative Physiologie*. 2009, Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie der Universität Erlangen-Nürnberg, Waldstr. 6, D-91054 Erlangen.
17. Beggs C.B., *Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis*. BMC Medicine, 2013. **11**(1): p. 142.
18. Bell B., *A history of the study of the cerebral circulation and the measurement of cerebral blood flow*. Neurosurgery, 1984. **14**(2): p. 238-246.
19. Bender R., Lange S., and Ziegler A., *Multipler Testen*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2007. **132**: p. e26-e29.
20. Bitar R., Leung G., Perng R., Tadros S., Moody A.R., Sarrazin J., McGregor C., Christakis M., Symons S., Nelson A., and Roberts T.P., *MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask*. Radiographics, 2006. **26**(2): p. 513-537.
21. Bogduk N. and Mercer S., *Biomechanics of the cervical spine. I: Normal kinematics*. Clinical Biomechanics (Bristol, Avon), 2000. **15**(9): p. 633-648.
22. Bor-Seng-Shu E., Kita W.S., Figueiredo E.G., Paiva W.S., Fonoff E.T., Teixeira M.J., and Panerai R.B., *Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2012. **70**(5): p. 352-356.
23. Borg J., Holm L., Peloso P.M., Cassidy J.D., Carroll L.J., von Holst H., Paniak C., and Yates D., *Non-surgical intervention and cost for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury*. Journal of Rehabilitation Medicine, 2004(43 Suppl): p. 76-83.
24. Bramsiepe I.S. *Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum Einsatz einer Thermodiffusionssonde zur kontinuierlichen Erfassung des regionalen cerebralen Blutflusses während milder Hyperventilation*. [Dissertation] 2008, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
25. Breslau N. and Rasmussen B.K., *The impact of migraine epidemiology, risk factors, and co-morbidities*. Neurology, 2001. **56**(suppl 1): p. S4-S12.
26. Bruns J.J., Jr. and Jagoda A.S., *Mild traumatic brain injury*. Mount Sinai Journal of Medicine, 2009. **76**(2): p. 129-137.
27. Bryan R.M., Jr., Cherian L., and Robertson C., *Regional cerebral blood flow after controlled cortical impact injury in rats*. Anesthesia and Analgesia, 1995. **80**(4): p. 687-695.
28. Bryant D.J., Payne J.A., Firmin D.N., and Longmore D.B., *Measurement of flow with NMR imaging using a gradient pulse and phase difference technique*. Journal of Computer Assisted Tomography, 1984. **8**(4): p. 588-593.
29. Bühl A., *PASW 18 - Einführung in die moderne Datenanalyse*. 2010, München [u.a.]: Pearson Studium. 1004 S. :.
30. Burstein R., Jakubowski M., and Rauch S.D., *The science of migraine*. Journal of Vestibular Research, 2011. **21**(6): p. 305-314.

31. Busija D.W., Bari F., Domoki F., Horiguchi T., and Shimizu K., *Mechanisms involved in the cerebrovascular dilator effects of cortical spreading depression*. Progress in Neurobiology, 2008. **86**(4): p. 379-395.
32. Butty S., Hagspiel K.D., Leung D.A., Angle J.F., Spinosa D.J., and Matsumoto A.H., *Body MR venography*. Radiologic Clinics of North America, 2002. **40**(4): p. 899-919.
33. Cassidy J.D., Carroll L.J., Peloso P.M., Borg J., von Holst H., Holm L., Kraus J., and Coronado V.G., *Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury*. Journal of Rehabilitation Medicine, 2004(43 Suppl): p. 28-60.
34. Centonze D., Floris R., Stefanini M., Rossi S., Fabiano S., Castelli M., Marziali S., Spinelli A., Motta C., and Garaci F.G., *Proposed chronic cerebrospinal venous insufficiency criteria do not predict multiple sclerosis risk or severity*. Annals of Neurology, 2011. **70**(1): p. 52-59.
35. Chou C.H., Chao A.C., Lu S.R., Hu H.H., and Wang S.J., *Cephalic venous congestion aggravates only migraine-type headaches*. Cephalalgia, 2004. **24**(11): p. 973-979.
36. de la Torre J.C., *Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease*. Journal of Alzheimer's Disease, 2012. **32**(3): p. 553-567.
37. Diehl B., Knecht S., Deppe M., Young C., and Stodieck S., *Cerebral Hemodynamic Response to Generalized Spike-Wave Discharges*. Epilepsia, 1998. **39**(12): p. 1284-1289.
38. Doepp F., Schreiber S.J., von Munster T., Rademacher J., Klingebiel R., and Valdueza J.M., *How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns*. Neuroradiology, 2004. **46**(7): p. 565-570.
39. Doepp F., Valdueza J.M., and Schreiber S.J., *Transcranial and extracranial ultrasound assessment of cerebral hemodynamics in vascular and Alzheimer's dementia*. Neurological Research, 2006. **28**(6): p. 645-649.
40. Doepp F. *Die zerebrale venöse Hämodynamik - Neue Aspekte zur Physiologie und Pathophysiologie unter besonderer Berücksichtigung dopplersonographischer Methoden*. [Habilitationsschrift] 2008, Klinik für Neurologie, Charité, Campus Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin Berlin.
41. Doepp F., Valdueza J.M., and Schreiber S.J., *Incompetence of internal jugular valve in patients with primary exertional headache: a risk factor?* Cephalalgia, 2008. **28**(2): p. 182-185.
42. Dombrowski S.M., Schenk S., Lechlitter A., Leibson Z., Fukamachi K., and Luciano M.G., *Chronic hydrocephalus-induced changes in cerebral blood flow: mediation through cardiac effects*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2006. **26**(10): p. 1298-1310.
43. Donahue M.J., Strother M.K., and Hendrikse J., *Novel MRI approaches for assessing cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease*. Stroke, 2012. **43**(3): p. 903-915.
44. Dumoulin C.L. and Hart H.R., Jr., *Magnetic resonance angiography in the head and neck*. Acta Radiologica. Supplementum, 1986. **369**: p. 17-20.
45. Dumoulin C.L. and Hart H.R., Jr., *Magnetic resonance angiography*. Radiology, 1986. **161**(3): p. 717-720.
46. Dumoulin C.L., Souza S.P., Walker M.F., and Yoshitome E., *Time-resolved magnetic resonance angiography*. Magnetic Resonance in Medicine, 1988. **6**(3): p. 275-286.
47. Epstein H., Linde H., Crompton A., Cine I., and Eckenholz J.J., *The vertebral venous plexus as a major cerebral venous outflow tract*. Anesthesiology, 1970. **32**(4): p. 332-340.
48. Ertl-Wagner B., Koerte I., Kumpfel T., Blaschek A., Laubender R.P., Schick M., Steffinger D., Kaufmann D., Heinen F., Reiser M., Alperin N., and Hohlfeld R., *Non-specific alterations of craniocervical venous drainage in multiple sclerosis revealed by cardiac-gated phase-contrast MRI*. Multiple Sclerosis, 2012. **18**(7): p. 1000-1007.
49. Evans A.J., Iwai F., Grist T.A., Sostman H.D., Hedlund L.W., Spritzer C.E., Negro-Vilar R., Beam C.A., and Pelc N.J., *Magnetic resonance imaging of blood flow with a phase subtraction technique. In vitro and in vivo validation*. Investigative Radiology, 1993. **28**(2): p. 109-115.
50. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., and Anderson C.S., *Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century*. The Lancet Neurology, 2003. **2**(1): p. 43-53.
51. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A., Barker-Collo S.L., and Parag V., *Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review*. The Lancet Neurology, 2009. **8**(4): p. 355-369.
52. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., and Huang Y., *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study*. The lancet, 2006. **366**(9503): p. 2112-2117.
53. Fishman A.P. and Richards D.W., *Circulation of the blood: men and ideas*. 1964: American Physiological Society.

54. Flögel U. and Jacoby C. *Kernspinresonanz am Institut für Molekulare Kardiologie*. [Internet] last updated 01.08.2014 [cited 11.09.2014]; Heinrich-Heine-Universität: Düsseldorf. Available from: <http://www.nmr.uni-duesseldorf.de/sets/theorie.html>.
55. Fortune J.B., Bock D., Kupinski A.M., Stratton H.H., Shah D.M., and Feustel P.J., *Human cerebrovascular response to oxygen and carbon dioxide as determined by internal carotid artery duplex scanning*. Journal of Trauma, 1992. **32**(5): p. 618-627; discussion 627-618.
56. Frahm J., Haase A., and Matthaei D., *Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique*. Journal of Computer Assisted Tomography, 1986. **10**(2): p. 363-368.
57. Frayne R. and Rutt B.K., *Frequency response to retrospectively gated phase-contrast MR imaging: effect of interpolation*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1993. **3**(6): p. 907-917.
58. Frayne R., Steinman D.A., Ethier C.R., and Rutt B.K., *Accuracy of MR phase contrast velocity measurements for unsteady flow*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1995. **5**(4): p. 428-431.
59. Ge Y., Law M., Johnson G., Herbert J., Babb J.S., Mannon L.J., and Grossman R.I., *Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity*. American journal of neuroradiology, 2005. **26**(6): p. 1539-1547.
60. Gisolf J., van Lieshout J.J., van Heusden K., Pott F., Stok W.J., and Karemaker J.M., *Human cerebral venous outflow pathway depends on posture and central venous pressure*. Journal of Physiology, 2004. **560**(Pt 1): p. 317-327.
61. Griffiths P.D., Hoggard N., Dannels W.R., and Wilkinson I.D., *In vivo measurement of cerebral blood flow: a review of methods and applications*. Vascular Medicine, 2001. **6**(1): p. 51-60.
62. Grip H. *Biomechanical assessment of head and neck movements in neck pain using 3D movement analysis*. [Dissertation] 2008, Department of Radiation Sciences, Umeå University Umeå, Sweden.
63. Groen R.J., du Toit D.F., Phillips F.M., Hoogland P.V., Kuizenga K., Coppes M.H., Muller C.J., Grobbelaar M., and Mattysen J., *Anatomical and pathological considerations in percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a reappraisal of the vertebral venous system*. Spine (Phila Pa 1976), 2004. **29**(13): p. 1465-1471.
64. Hargreaves B.A., *Rapid gradient-echo imaging*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2012. **36**(6): p. 1300-1313.
65. Harrison D.E., Harrison D.D., Cailliet R., Troyanovich S.J., Janik T.J., and Holland B., *Cobb method or Harrison posterior tangent method: which to choose for lateral cervical radiographic analysis*. Spine (Phila Pa 1976), 2000. **25**(16): p. 2072-2078.
66. Harrison D.E., Harrison D.D., Cailliet R., Janik T.J., and Holland B., *Radiographic analysis of lumbar lordosis: centroid, Cobb, TRALL, and Harrison posterior tangent methods*. Spine (Phila Pa 1976), 2001. **26**(11): p. e235-e242.
67. Hawley C.A., Ward A.B., Long J., Owen D.W., and Magnay A.R., *Prevalence of traumatic brain injury amongst children admitted to hospital in one health district: a population-based study*. Injury, 2003. **34**(4): p. 256-260.
68. Heckmann J.G., Erbguth F.J., Hilz M.J., Lang C.J.G., and Neundörfer B., *Die Hirndurchblutung aus klinischer Sicht Historischer Überblick, Physiologie, Pathophysiologie, diagnostische und therapeutische Aspekte*. Medizinische Klinik, 2001. **96**(10): p. 583-592.
69. Hendrix A., *Magnete, Spins und Resonanzen*, in *Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. 2003, Siemens AG, Medical Solutions: Erlangen. p. 229.
70. Hendrix A., *Magnete, Fluss und Artefakte*, in *Grundlagen, Techniken und Anwendungen der Magnetresonanztomographie*. 2004, Siemens AG, Medical Solutions: Erlangen. p. 162.
71. Hill R.A., Chiappa K.H., Huang-Hellinger F., and Jenkins B.G., *Hemodynamic and metabolic aspects of photosensitive epilepsy revealed by functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy*. Epilepsia, 1999. **40**(7): p. 912-920.
72. Hlatky R., Furuya Y., Valadka A.B., Gonzalez J., Chacko A., Mizutani Y., Contant C.F., and Robertson C.S., *Dynamic autoregulatory response after severe head injury*. Journal of Neurosurgery, 2002. **97**(5): p. 1054-1061.
73. Hofman M.B., Visser F.C., van Rossum A.C., Vink Q.M., Sprenger M., and Westerhof N., *In vivo validation of magnetic resonance blood volume flow measurements with limited spatial resolution in small vessels*. Magnetic Resonance in Medicine, 1995. **33**(6): p. 778-784.
74. Hom J.J., Ordovas K., and Reddy G.P., *Velocity-encoded cine MR imaging in aortic coarctation: functional assessment of hemodynamic events*. Radiographics, 2008. **28**(2): p. 407-416.
75. Hornak J.P. *The Basics of MRI*. [Internet] 2014 [cited 12.09.2014]; Interactive Learning Software: Henrietta, NY. Available from: <http://www.cis.rut.edu/htbooks/mri/inside.htm>.

76. Hünerbein R., *Radiologische Verfahren*, in *Radiologie*, 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed., ed. M. Reiser, F. Kuhn, and J. Debus. 2011, Stuttgart: Thieme. XVI, 728 S.
77. Iwabuchi T., Sobata E., Ebina K., Tsubakisaka H., and Takiguchi M., *Dural sinus pressure: various aspects in human brain surgery in children and adults*. American Journal of Physiology, 1986. **250**(3 Pt 2): p. H389-396.
78. Jackson B.L., Harrison D.D., Robertson G.A., and Barker W.F., *Chiropractic biophysics lateral cervical film analysis reliability*. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics, 1993. **16**(6): p. 384-391.
79. Jagannathan J., Okonkwo D.O., Yeoh H.K., Dumont A.S., Saulle D., Haizlip J., Barth J.T., Jane J.A., Sr., and Jane J.A., Jr., *Long-term outcomes and prognostic factors in pediatric patients with severe traumatic brain injury and elevated intracranial pressure*. Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 2008. **2**(4): p. 240-249.
80. Jennett B., *Epidemiology of head injury*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1996. **60**(4): p. 362-369.
81. Julsrud P.R., Breen J.F., Felmlee J.P., Warnes C.A., Connolly H.M., and Schaff H.V., *Coarctation of the aorta: collateral flow assessment with phase-contrast MR angiography*. AJR: American Journal of Roentgenology, 1997. **169**(6): p. 1735-1742.
82. Kamibayashi L.K. and Richmond F.J., *Morphometry of human neck muscles*. Spine (Phila Pa 1976), 1998. **23**(12): p. 1314-1323.
83. Kety S.S. and Schmidt C.F., *THE NITROUS OXIDE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN MAN: THEORY, PROCEDURE AND NORMAL VALUES*. Journal of Clinical Investigation, 1948. **27**(4): p. 476-483.
84. Kety S.S., *The circulation, metabolism, and functional activity of the human brain*. Neurochemical Research, 1991. **16**(9): p. 1073-1078.
85. Koerte I., Haberl C., Schmidt M., Pomschar A., Lee S., Rapp P., Steffinger D., Tain R.W., Alperin N., and Ertl-Wagner B., *Inter- and intra-rater reliability of blood and cerebrospinal fluid flow quantification by phase-contrast MRI*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2013. **38**(3): p. 655-662.
86. Koerte I.K., Schankin C.J., Immler S., Lee S., Laubender R.P., Grosse C., Eftimov L., Milde-Busch A., Reiser M., Straube A., Heinen F., Alperin N., and Ertl-Wagner B., *Altered cerebrovenous drainage in patients with migraine as assessed by phase-contrast magnetic resonance imaging*. Investigative Radiology, 2011. **46**(7): p. 434-440.
87. Kondo C., Caputo G.R., Semelka R., Foster E., Shimakawa A., and Higgins C.B., *Right and left ventricular stroke volume measurements with velocity-encoded cine MR imaging: in vitro and in vivo validation*. AJR: American Journal of Roentgenology, 1991. **157**(1): p. 9-16.
88. Lanzman R.S., Schmitt P., Kropil P., and Blondin D., *[Nonenhanced MR angiography techniques]*. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 2011. **183**(10): p. 913-924.
89. Larsen R., *Anästhesie*. 9. Auflage ed. 2010, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. 1441 S.
90. Lassen N.A., *Control of cerebral circulation in health and disease*. Circulation Research, 1974. **34**(6): p. 749-760.
91. Laub G., Gaa J., and Drobnitzky M. (1998) *Techniken der Magnetresonanz-Angiographie*. electromedica **66**, 62-70; Available from: [http://health.siemens.com/medroot/en/news/electro/issues/pdf/heft\\_2\\_98\\_d/04laubdt.pdf](http://health.siemens.com/medroot/en/news/electro/issues/pdf/heft_2_98_d/04laubdt.pdf). [Date accessed 19.09.2014].
92. Lavallee A.V., Ching R.P., and Nuckley D.J., *Developmental biomechanics of neck musculature*. Journal of Biomechanics, 2013. **46**(3): p. 527-534.
93. Leopold P., Shandall A., Feustel P., Corson J., Shah D., Popp A., Fortune J., Leather R., and Karmody A., *Duplex scanning of the internal carotid artery: an assessment of cerebral blood flow*. British Journal of Surgery, 1987. **74**(7): p. 630-633.
94. Lipton R.B. and Bigal M.E., *Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression*. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2005. **45**(s1): p. S3-S13.
95. Lotz J., Meier C., Leppert A., and Galanski M., *Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation*. Radiographics, 2002. **22**(3): p. 651-671.
96. Maher K. *MagSumVector12.jpg; MagSumVector 3\_1.jpgExcitation1\_1.jpg; Excitation2\_1.jpg;Excitation3\_1.jpg;LongRelax.jpg;TransRelax.jpg*; [Internet] last updated 28.10.2013 [cited 11.09.2014]. Available from: [http://en.wikibooks.org/wiki/Basic\\_Physics\\_of\\_Nuclear\\_Medicine/MRI\\_%26\\_Nuclear\\_Medicine](http://en.wikibooks.org/wiki/Basic_Physics_of_Nuclear_Medicine/MRI_%26_Nuclear_Medicine).
97. Manuel Valdueza J., von Münster T., Hoffman O., Schreiber S., and Max Einhäupl K., *Postural dependency of the cerebral venous outflow*. The lancet, 2000. **355**(9199): p. 200-201.

98. Markl M. and Leupold J., *Gradient echo imaging*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2012. **35**(6): p. 1274-1289.
99. Marks M., Pelc N., Ross M., and Enzmann D., *Determination of cerebral blood flow with a phase-contrast cine MR imaging technique: evaluation of normal subjects and patients with arteriovenous malformations*. Radiology, 1992. **182**(2): p. 467-476.
100. Masuhr K.F. and Neumann M., *Neurologie - 128 Tabellen ; mit einem Bildbeitrag pathologischer Präparate*. 6. Aufl. ed. 2007, Stuttgart: Thieme. XIV, 597 S.
101. Matthews F.E. and Denning T., *Prevalence of dementia in institutional care*. The lancet, 2002. **360**(9328): p. 225-226.
102. McKinlay A., Grace R.C., Horwood L.J., Fergusson D.M., Ridder E.M., and MacFarlane M.R., *Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort*. Brain Injury, 2008. **22**(2): p. 175-181.
103. Meerhoff S.R., de Kruijk J.R., Rutten J., Leffers P., and Twijnstra A., *[Incidence of traumatic head or brain injuries in catchment area of Academic Hospital Maastricht in 1997]*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2000. **144**(40): p. 1915-1918.
104. Mélot C., Berré J., Moraine J.-J., and Kahn R.J., *Estimation of cerebral blood flow at bedside by continuous jugular thermodilution*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1996. **16**(6): p. 1263-1270.
105. Michl S. *Die Wertigkeit der modernen Schnittbildverfahren für die Diagnose kortikaler Venenthrombosen*. [Dissertation] 2010, Abteilung für Neuroradiologie am Institut für Klinische Radiologie, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
106. Moran P.R., Moran R.A., and Karstaedt N., *Verification and evaluation of internal flow and motion. True magnetic resonance imaging by the phase gradient modulation method*. Radiology, 1985. **154**(2): p. 433-441.
107. Mueller H.R., Casty M., Buser M., and Haeffele M., *Ultrasonic jugular venous flow measurement*. Journal of Cardiovascular Ultrasonography, 1988. **7**(1): p. 25-29.
108. Muller H.R., Hinn G., and Buser M.W., *Internal jugular venous flow measurement by means of a duplex scanner*. Journal of Ultrasound in Medicine, 1990. **9**(5): p. 261-265.
109. Muller L.O. and Toro E.F., *Enhanced global mathematical model for studying cerebral venous blood flow*. Journal of Biomechanics, 2014. **47**(13): p. 3361-3372.
110. Münster T. *Der Einfluss der Körperposition auf die zerebrale venöse Drainage: Eine duplexsonographische Untersuchung der Vena jugularis interna und Vena vertebralis*. [Dissertation] 2002, Neurologische Klinik der Medizinischen Fakultät Charité, Humboldt-Universität Berlin Berlin.
111. Nathoo N., Caris E.C., Wiener J.A., and Mendel E., *History of the vertebral venous plexus and the significant contributions of Breschet and Batson*. Neurosurgery, 2011. **69**(5): p. 1007-1014; discussion 1014.
112. National Center for Injury Prevention and Control, *Report to Congress on Mild Traumatic Brain Injury in the United States: Steps to Prevent a Serious Public Health Problem*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2003. . 2003.
113. Nayler G.L., Firmin D.N., and Longmore D.B., *Blood flow imaging by cine magnetic resonance*. Journal of Computer Assisted Tomography, 1986. **10**(5): p. 715-722.
114. Noori S., Stavroudis T.A., and Seri I., *Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth*. Clinics in Perinatology, 2009. **36**(4): p. 723-736, v.
115. Nylin G., Hedlund S., and Regnstrom O., *Studies of the cerebral circulation with labeled erythrocytes in healthy man*. Circulation Research, 1961. **9**: p. 664-674.
116. Oppenheim H., *Lehrbuch der Nervenkrankheiten für Ärzte und Studierende*. 1905, Berlin: Karger.
117. Panjabi M.M., *The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, adaptation, and enhancement*. Journal of spinal disorders & techniques, 1992. **5**(4): p. 383-389.
118. Pearce J.M., *The craniocervical venous system*. European Neurology, 2006. **56**(2): p. 136-138.
119. Pelc L.R., Pelc N.J., Rayhill S.C., Castro L.J., Glover G.H., Herfkens R.J., Miller D.C., and Jeffrey R.B., *Arterial and venous blood flow: noninvasive quantitation with MR imaging*. Radiology, 1992. **185**(3): p. 809-812.
120. Pelc N.J., Herfkens R.J., Shimakawa A., and Enzmann D.R., *Phase contrast cine magnetic resonance imaging*. Magnetic Resonance Quarterly, 1991. **7**(4): p. 229-254.
121. Pham M., Weigand A., Schlake H.-P., Lindner C., Müllges W., Bartsch A.J., Solymosi L., and Bendszus M., *Qualitative perfusion-computed tomography and vasospasm-related infarction after subarachnoid hemorrhage*. Clinical Neuroradiology, 2006. **16**(1): p. 41-46.
122. Philip S., Udomphorn Y., Kirkham F.J., and Vavilala M.S., *Cerebrovascular pathophysiology in pediatric traumatic brain injury*. Journal of Trauma, 2009. **67**(2 Suppl): p. S128-134.

123. Piechnik S.K., Czosnyka M., Richards H.K., Whitfield P.C., and Pickard J.D., *Cerebral venous blood outflow: a theoretical model based on laboratory simulation*. Neurosurgery, 2001. **49**(5): p. 1214-1222; discussion 1222-1213.
124. Pietrobon D. and Moskowitz M.A., *Pathophysiology of migraine*. Annual Review of Physiology, 2013. **75**: p. 365-391.
125. Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G., Heeringa S.G., Weir D.R., Ofstedal M.B., Burke J.R., Hurd M.D., Potter G.G., and Rodgers W.L., *Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study*. Neuroepidemiology, 2007. **29**(1-2): p. 125-132.
126. Poels M.M., Ikram M.A., Vernooij M.W., Krestin G.P., Hofman A., Niessen W.J., van der Lugt A., and Breteler M.M., *Total cerebral blood flow in relation to cognitive function: the Rotterdam Scan Study*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2008. **28**(10): p. 1652-1655.
127. Pomschar A., Koerte I., Lee S., Laubender R.P., Straube A., Heinen F., Ertl-Wagner B., and Alperin N., *MRI evidence for altered venous drainage and intracranial compliance in mild traumatic brain injury*. PloS One, 2013. **8**(2): p. e55447.
128. Poulin M.J. *Aspects of cerebral blood flow in humans*. [Thesis] 1998, University of Oxford.
129. Powers W.J., Tempel L.W., and Grubb R.L., *Influence of cerebral hemodynamics on stroke risk: One-year follow-up of 30 medically treated patients*. Annals of Neurology, 1989. **25**(4): p. 325-330.
130. Powers W.J., *Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease*. Annals of Neurology, 1991. **29**(3): p. 231-240.
131. Pranevicius M. and Pranevicius O., *Cerebral venous steal: blood flow diversion with increased tissue pressure*. Neurosurgery, 2002. **51**(5): p. 1267-1273; discussion 1273-1264.
132. Price R.R., Creasy J.L., Lorenz C.H., and Partain C.L., *Magnetic resonance angiography techniques*. Investigative Radiology, 1992. **27 Suppl 2**: p. S27-32.
133. Rapp P. *Nicht-invasive Messung des intrakraniellen Drucks mit Magnetresonanztomographie: ein neuer Outcomeparameter für extrem Frühgeborene?* [Dissertation] 2012, Institut für klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München.
134. Reith W., *Magnetresonanztomographie, in Diagnostische und interventionelle Radiologie*. ed. T. Vogl, W. Reith, and E. Rummeny. 2011, Berlin [u.a.]: Springer. XII, 1294 S.
135. Ries F., Horn R., Hillekamp J., Honisch C., König M., and Solymosi L., *Differentiation of multi-infarct and Alzheimer dementia by intracranial hemodynamic parameters*. Stroke, 1993. **24**(2): p. 228-235.
136. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., Bravata D.M., Dai S., Ford E.S., and Fox C.S., *Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2012. **125**(1): p. e2.
137. Rudzinski W., Swiat M., Tomaszewski M., and Krejza J., *Cerebral hemodynamics and investigations of cerebral blood flow regulation*. Nuclear Medicine Review: Central & Eastern Europe, 2007. **10**(1): p. 29-42.
138. Ruitenbergh A., den Heijer T., Bakker S.L., van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Hofman A., and Breteler M., *Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study*. Annals of Neurology, 2005. **57**(6): p. 789-794.
139. Rumsey D. and Muhr J., *Weiterführende Statistik für Dummies [wenn es mehr als die Grundlagen sein sollen ... ] Intermediate statistics for dummies <dt>.* 1. Aufl. ed. 2008, Weinheim: WILEY-VCH-Verl. 370 S.
140. Sabayan B., Jansen S., Oleksik A.M., van Osch M.J., van Buchem M.A., van Vliet P., de Craen A.J., and Westendorp R.G., *Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies*. Ageing Res Rev, 2012. **11**(2): p. 271-277.
141. San Millan Ruiz D., Gailloud P., Rufenacht D.A., Delavelle J., Henry F., and Fasel J.H., *The craniocervical venous system in relation to cerebral venous drainage*. AJNR: American Journal of Neuroradiology, 2002. **23**(9): p. 1500-1508.
142. Schaller B., *Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans*. Brain Research: Brain Research Reviews, 2004. **46**(3): p. 243-260.
143. Schild H.H., *MRI made easy*. 2nd ed. 1997, Berlin: Schering Aktiengesellschaft. 105 S.
144. Schmidt R.F., *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie ; mit 78 Tabellen ; [neue Approbationsordnung]*. 29., vollst. neu bearb. und aktualisierte Aufl. ed. 2005, Heidelberg [u.a.]: Springer. XXI, 994 S.
145. Schöning M., Walter J., and Scheel P., *Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults*. Stroke, 1994. **25**(1): p. 17-22.
146. Schöning M. and Scheel P., *Color Duplex Measurement of Cerebral Blood Flow Volume: Intra- and Interobserver Reproducibility and Habituation to Serial Measurements in Normal Subject*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1996. **16**(3): p. 523-531.

147. Schreiber S.J., Doepp F., Klingebiel R., and Valdueza J.M., *Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2005. **76**(4): p. 509-513.
148. Schünke M., *Prometheus - Lernatlas der Anatomie Hals und Innere Organe ; 78 Tabellen*. 2005, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XIII, 371 S.
149. Schünke M., *Prometheus - Lernatlas der Anatomie Kopf und Neuroanatomie ; 72 Tabellen*. 2006, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XIII, 415 S.
150. Schünke M., *Prometheus - LernAtlas der Anatomie allgemeine Anatomie und Bewegungssystem ; 182 Tabellen*. 2., überarb. und erw. Aufl. ed. 2007, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XV, 600 S.
151. Schwartzmann A. *Globaler zerebraler Blutfluss und linksventrikuläre systolische Herzfunktion – eine systematische duplexsonographische Analyse*. [Dissertation] 2010, Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät der Charité - Universitätsmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin.
152. Shenkin H.A., Harmel M.H., and Kety S.S., *Dynamic anatomy of the cerebral circulation*. Archives of Neurology and Psychiatry, 1948. **60**(3): p. 240-252.
153. Shevel E., *The extracranial vascular theory of migraine--a great story confirmed by the facts*. Headache, 2011. **51**(3): p. 409-417.
154. Shirahata N., Henriksen L., Vorstrup S., Holm S., Lauritzen M., Paulson O.B., and Lassen N.A., *Regional cerebral blood flow assessed by 133Xe inhalation and emission tomography: normal values*. Journal of Computer Assisted Tomography, 1985. **9**(5): p. 861-866.
155. Shoda N., Takeshita K., Seichi A., Akune T., Nakajima S., Anamizu Y., Miyashita M., and Nakamura K., *Measurement of occipitocervical angle*. Spine (Phila Pa 1976), 2004. **29**(10): p. E204-E208.
156. Spritzer C.E., Pelc N.J., Lee J.N., Evans A.J., Sostman H.D., and Riederer S.J., *Rapid MR imaging of blood flow with a phase-sensitive, limited-flip-angle, gradient recalled pulse sequence: preliminary experience*. Radiology, 1990. **176**(1): p. 255-262.
157. Spritzer C.E., *Progress in MR imaging of the venous system*. Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy, 2009. **21**(2): p. 105-116.
158. Stoquart-Elsankari S., Lehmann P., Villette A., Czosnyka M., Meyer M.E., Deramond H., and Baledent O., *A phase-contrast MRI study of physiologic cerebral venous flow*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2009. **29**(6): p. 1208-1215.
159. Stringer M.D., Restieaux M., Fisher A.L., and Crosado B., *The vertebral venous plexuses: the internal veins are muscular and external veins have valves*. Clinical Anatomy, 2012. **25**(5): p. 609-618.
160. Swartz E.E., Floyd R., and Cendoma M., *Cervical spine functional anatomy and the biomechanics of injury due to compressive loading*. Journal of athletic training, 2005. **40**(3): p. 155.
161. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M., Servadei F., and Kraus J., *A systematic review of brain injury epidemiology in Europe*. Acta Neurochirurgica, 2006. **148**(3): p. 255-268; discussion 268.
162. Tain R.W., Ertl-Wagner B., and Alperin N., *Influence of the compliance of the neck arteries and veins on the measurement of intracranial volume change by phase-contrast MRI*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2009. **30**(4): p. 878-883.
163. Tak S., Yoon S.J., Jang J., Yoo K., Jeong Y., and Ye J.C., *Quantitative analysis of hemodynamic and metabolic changes in subcortical vascular dementia using simultaneous near-infrared spectroscopy and fMRI measurements*. Neuroimage, 2011. **55**(1): p. 176-184.
164. Tameem A. and Krovvidi H., *Cerebral physiology*. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, 2013. **13**(4): p. 113-118.
165. Tang C., Blatter D.D., and Parker D.L., *Accuracy of phase-contrast flow measurements in the presence of partial-volume effects*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 1993. **3**(2): p. 377-385.
166. Tobinick E. and Vega C.P., *The cerebrospinal venous system: anatomy, physiology, and clinical implications*. MedGenMed: Medscape General Medicine, 2006. **8**(1): p. 53.
167. Tower D.B., *Cerebral circulation revisited: An historical essay*. Neurochemical Research, 1991. **16**(9): p. 1085-1097.
168. Troyanovich S.J., Robertson G.A., Harrison D.D., and Holland B., *Intra- and interexaminer reliability of the chiropractic biophysics lateral lumbar radiographic mensuration procedure*. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics, 1995. **18**(8): p. 519-524.
169. Van Lieshout J.J., Wieling W., Karemaker J.M., and Secher N.H., *Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation*. Journal of Applied Physiology, 2003. **94**(3): p. 833-848.
170. Vasavada A.N., Danaraj J., and Siegmund G.P., *Head and neck anthropometry, vertebral geometry and neck strength in height-matched men and women*. Journal of Biomechanics, 2008. **41**(1): p. 114-121.



171. Vollmer-Haase J., Folkerts H.W., Haase C.G., Deppe M., and Ringelstein E.B., *Cerebral hemodynamics during electrically induced seizures*. Neuroreport, 1998. **9**(3): p. 407-410.
172. Wagner M., Steinbeis P., Güresir E., Hattingen E., de Rochemont R.d.M., Weidauer S., and Berkefeld J., *Beyond delayed cerebral vasospasm: infarct patterns in patients with subarachnoid hemorrhage*. Clinical Neuroradiology, 2013. **23**(2): p. 87-95.
173. Waldemar G., Hasselbalch S.G., Andersen A.R., Delecluse F., Petersen P., Johnsen A., and Paulson O.B., *<sup>99m</sup>Tc-d,l-HMPAO and SPECT of the brain in normal aging*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1991. **11**(3): p. 508-521.
174. Warach S., Gur R.C., Gur R.E., Skolnick B.E., Obrist W.D., and Reivich M., *Decreases in frontal and parietal lobe regional cerebral blood flow related to habituation*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1992. **12**(4): p. 546-553.
175. Weintraub M.I. and Khoury A., *Cerebral hemodynamic changes induced by simulated tracheal intubation: a possible role in perioperative stroke? Magnetic resonance angiography and flow analysis in 160 cases*. Stroke, 1998. **29**(8): p. 1644-1649.
176. Weishaupt D., Köchli V., and Marincek B., *Wie funktioniert MRI? 7., überarb. und erg. Aufl.* ed. 2014, Berlin [u.a.]: Springer. XI, 180 S.
177. Whittaker R.J., Heil M., Jensen O.E., and Waters S.L., *A rational derivation of a tube law from shell theory*. The Quarterly Journal of Mechanics and Applied Mathematics, 2010. **63**(4): p. 465-496.
178. Whittaker R.J., Heil M., Jensen O.E., and Waters S.L., *Predicting the onset of high-frequency self-excited oscillations in elastic-walled tubes*. Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Science, 2010. **466**(2124): p. 3635-3657.
179. Wilhelmstötter F. *MRT\_Praecession\_Rotation.jpg*. [Internet] last updated 11.09.2014 [cited 11.09.2014]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Magnetresonanztomographie>.
180. WILSON E.M. and HALSEY J.H., *Bilateral jugular venous blood flow by thermal dilution*. Stroke, 1970. **1**(5): p. 348-355.
181. Wilson E.M., Halsey J.H., and Vitek J.J., *Validation of jugular venous flow as an index of total cerebral blood flow*. Stroke, 1972. **3**(3): p. 300-321.
182. Wolf R.L., Ehman R.L., Riederer S.J., and Rossman P.J., *Analysis of systematic and random error in MR volumetric flow measurements*. Magnetic Resonance in Medicine, 1993. **30**(1): p. 82-91.
183. Wuerfel J., Paul F., and Zipp F., *Cerebral blood perfusion changes in multiple sclerosis*. Journal of the Neurological Sciences, 2007. **259**(1-2): p. 16-20.
184. Yoganandan N., Kumaresan S., and Pintar F.A., *Biomechanics of the cervical spine Part 2. Cervical spine soft tissue responses and biomechanical modeling*. Clinical Biomechanics (Bristol, Avon), 2001. **16**(1): p. 1-27.
185. Zamboni P., Menegatti E., Bartolomei I., Galeotti R., Malagoni A.M., Tacconi G., and Salvi F., *Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis*. Current Neurovascular Research, 2007. **4**(4): p. 252-258.
186. Zamboni P., Galeotti R., Menegatti E., Malagoni A.M., Tacconi G., Dall'Ara S., Bartolomei I., and Salvi F., *Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis*. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2009. **80**(4): p. 392-399.
187. Zekry D., Hauw J.J., and Gold G., *Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment*. Journal of the American Geriatrics Society, 2002. **50**(8): p. 1431-1438.
188. Zivadinov R., *Is there a link between the extracranial venous system and central nervous system pathology?* BMC Medicine, 2013. **11**(1): p. 259.

## 10 DANKSAGUNG

Zum Schluss möchte ich all denen danken, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle bedanke ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner für die Überlassung des Themas sowie für ihre Unterstützung, die große Geduld und die wertvollen Ratschläge.

Ein herzlicher Dank gilt meinem Betreuer Andreas Pomschar für die wertvolle Zusammenarbeit und seine Unterstützung, zahlreiche Anregungen, gute Beratung und Geduld. Ich durfte während dieser Zeit sehr viel von ihm lernen.

Zudem danke ich Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser und seinem Nachfolger Prof. Dr. med. Jens Ricke für die Möglichkeit, in der Radiologie des Klinikums Großhadern promovieren zu dürfen.

Großer Dank gebührt auch allen Freunden, Kollegen, Kommilitonen und ehemaligen Mitschülern, die sich bereitwillig und ohne Umstände als Probanden für diese Arbeit zur Verfügung gestellt haben.

In meinem persönlichen Umfeld möchte ich meiner Freundin Maria für die großartige Unterstützung danken. Außerdem und ganz besonders danke ich meinen Eltern für ihre immerwährende Ermutigung, den Halt und die Unterstützung, die sie mir während meiner gesamten Ausbildung zuteilwerden ließen.

Vielen herzlichen Dank!